

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JP 00/00444

09/890219

28.01.00

REC'D 17 MAR 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年10月 4日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第283163号

出 願 人

Applicant (s):

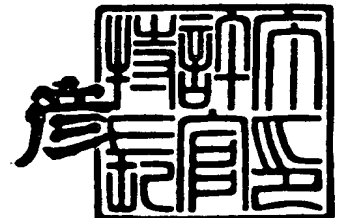
中外製薬株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3011686

【書類名】 特許願  
【整理番号】 991976  
【提出日】 平成11年10月 4日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07K 5/00  
【発明者】

---

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 松岡 宏治

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 佐藤 勉

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル2  
06区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100071124

【弁理士】

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠弐

【選任した代理人】

【識別番号】 100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

---

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第 20523号

【出願日】 平成11年 1月28日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9705604

【プルーフの要否】 要

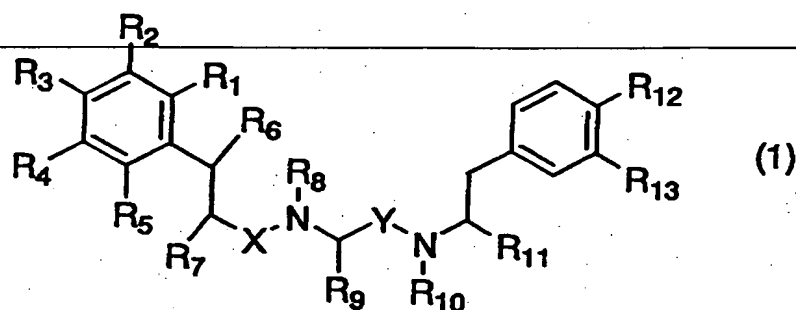
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ハロゲン置換ベンゼン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基を表し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>のうち少なくとも一つはハロゲン原子である。

R<sub>6</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表す。

R<sub>7</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表す。

R<sub>8</sub>は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

R<sub>9</sub>は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

R<sub>10</sub>は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

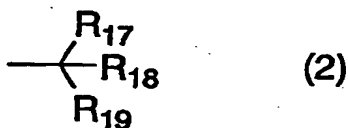
R<sub>11</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、-CO-N(R<sub>14</sub>)R<sub>15</sub>、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。

R<sub>12</sub>は、水酸基、または、-OR<sub>16</sub>を表す。

R<sub>13</sub>は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素

数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、または一般式 (2)

【化 2】



を表す。

$\text{R}_{14}$  および  $\text{R}_{15}$  は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルオキシ基、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または複素環を表し、または  $-\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{15}$  として、置換基を有していてもよい 3～7 員環のアミンを表す。

$\text{R}_{16}$  は、炭素数 1～4 の直鎖状のアルキル基を表す。

$\text{R}_{17}$  は、水素原子またはメチル基を表す。

$\text{R}_{18}$  および  $\text{R}_{19}$  は、一緒になって、炭素数 3～7 のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基を表す。

X は、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

Y は、カルボニル基、または、メチレン基を表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】 一般式 (1) において、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  のうち少なくとも一つがハロゲン原子であり、その他が水素原子または水酸基、である請求項 1 記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3】 一般式 (1) において、

$\text{R}_3$  が、ハロゲン原子であるか、または、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  が、同一のハロゲン原子である請求項 1 記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4】 一般式 (1) において、

$R_3$ が、ハロゲン原子であって、かつ、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ がいずれも水素原子であるか、あるいは、 $R_2$ および $R_3$ が同一のハロゲン原子であって、かつ、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ がいずれも水素原子である請求項 1 記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 5】 一般式 (1) において、

$R_6$ が、水素原子またはメチル基である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 6】 一般式 (1) において、

$R_7$ が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 7】 一般式 (1) において、

$R_8$ が、水素原子またはメチル基である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】 一般式 (1) において、

$R_9$ が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3, -ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 9】 一般式 (1) において、

$R_{10}$ が、水素原子またはメチル基である請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】 一般式 (1) において、

$R_{11}$ が、メチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、カルバモイル基、エチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オ

キサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、または6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基である請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項11】 一般式(1)において、

$R_{12}$ が、水酸基である請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項12】 一般式(1)において、

$R_{13}$ が、イソプロピル基、tert-ブチル基(t Bu)、1, 1-ジメチルプロピル基、または、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、である請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項13】 一般式(1)において、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のうち少なくとも一つがハロゲン原子であり、その他が水素原子または水酸基であり； $R_6$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_7$ が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基であり； $R_8$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_9$ が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基であり； $R_{10}$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_{11}$ が、メチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、カルバモイル基、エチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、または6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基であり； $R_{12}$ が、水酸基であり； $R_{13}$ が、イソプロピル基、tert-ブチル基(t Bu)、1, 1-ジメチルプロピル基、または、1, 1-ジメチル

ル-2-プロペニル基である請求項1に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項14】 Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHOMe、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド、N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素、N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミド、N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタナミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド、2-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール、2-(1-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン、

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド、および2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,3,4-トリアゾール-2-イル)エチルアミドからなる化合物群から選択される請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項15】 請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

【請求項16】 請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニスト。

【請求項17】 請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤。

【請求項18】 請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用な、ハロゲン置換ベンゼン誘導体に関するものである。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

消化管ホルモンの1つであるモチリンは、22個のアミノ酸からなる直鎖のペ

プチドであり、ヒトを含む哺乳動物の消化管運動を調節していることはよく知られている。外因性に与えたモチリンは、ヒトおよびイヌにおいて空腹期伝播性収縮 (Interdigestive Migrating Contractions, IMC) と同様な収縮を引き起こし、胃排出を促進することが報告されている (Itoh et al., Scand. J. Gastroenterol., 11, 93-110 (1976); Peeters et al., Gastroenterology 102, 97-101 (1992))。そのため、モチリンアゴニストであるエリスロマイシン誘導体が消化管運動機能促進剤として開発が進められている (Satoh et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 271, 574-579 (1994); Lartey et al., J. Med. Chem., 38, 1793-1798 (1995); Drug of the Future, 19, 910-912 (1994))。

#### 【0003】

一方、モチリンレセプターアンタゴニストとしてペプチドおよびポリペプチドの誘導体が報告されている (Depoortere et al., Eur. J. Pharmacol., 286, 241-247 (1995); Poitras et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 205, 449-454 (1994); Takanashi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 624-628 (1995))。これらは、モチリンの消化管運動に対する作用の研究や、本分野における医薬品の開発研究において薬理学的なツールとして使用されている。

#### 【0004】

モチリンレセプターは、十二指腸に主に存在することが知られていたが、最近、下部消化管の大腸にも存在することが認められ (William et al., Am. J. Physiol., 262, G50-G55 (1992))、上部消化管運動ばかりでなく、下部消化管運動にもモチリンが関与する可能性が示されている。

#### 【0005】

また、下痢症状を示す過敏性腸症候群患者やストレス下の過敏性腸症候群患者が高モチリン血症を示すことが報告されており (Preston et al., Gut, 26, 1059-1064 (1985); Fukudo et al., Tohoku J. Exp. Med., 151, 373-385 (1987))、本病態に血中モチリンの上昇が関与する可能性が示唆されている。その他にも高モチリン血症が報告されている病態として、クローン病、潰瘍性大腸炎、膵炎、糖尿病、肥満、吸収不良症候群、細菌性下痢症、萎縮性胃炎、胃腸切除術後などがある。よって、モチリンレセプターアンタゴニストは、過敏性腸症候群などの血中モチリンが上昇している病態を改善し得る可能性がある。

## 【0006】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用を有し、医薬として有用な、ハロゲン置換ベンゼン誘導体を提供することである。

## 【0007】

## 【課題を解決するための手段】

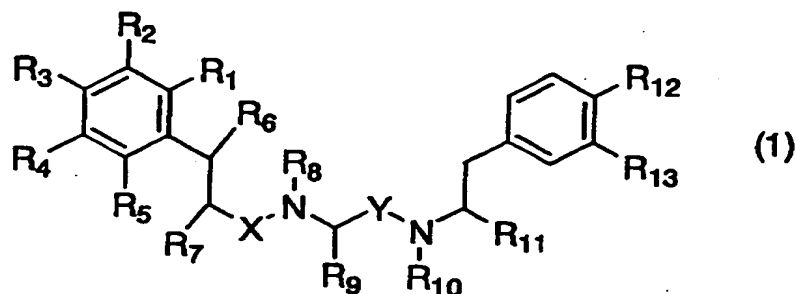
本発明者らは、優れたモチリンレセプターアンタゴニスト作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)で表されるハロゲン置換ベンゼン誘導体が、優れたモチリンレセプターアンタゴニストであることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

## 【0008】

すなわち、本発明は、一般式(1)

## 【0009】

## 【化3】



【0010】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基を表し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のうち少なくとも一つはハロゲン原子である。

【0011】

$R_6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表す。

【0012】

$R_7$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表す。

【0013】

$R_8$ は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

【0014】

$R_9$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

【0015】

$R_{10}$ は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

【0016】

$R_{11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ 、または、置換基を有していてもよい複素環を表す。

【0017】

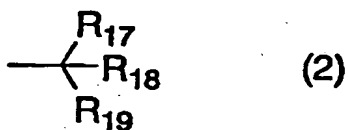
$R_{12}$ は、水酸基、または、 $-\text{OR}_{16}$ を表す。

【0018】

$R_{13}$ は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、または一般式(2)

【0019】

【化4】



【0020】

を表す。

【0021】

$R_{14}$  および  $R_{15}$  は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルオキシ基、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または複素環を表し、または  $-N(R_{14})R_{15}$  として、置換基を有していてもよい 3～7 員環のアミンを表す。

【0022】

$R_{16}$  は、炭素数 1～4 の直鎖状のアルキル基を表す。

【0023】

$R_{17}$  は、水素原子またはメチル基を表す。

【0024】

$R_{18}$  および  $R_{19}$  は、一緒になって、炭素数 3～7 のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基を表す。

【0025】

X は、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

【0026】

Y は、カルボニル基、または、メチレン基を表す。）

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供するものである。

また、本発明は、一般式 (1) で示される化合物を有効成分として含有する医

薬を提供する。さらに、本発明は、上記化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニストを提供する。また、上記化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤も提供する。さらに、上記化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤も提供する。

## 【0027】

一般式(1)で示される化合物の定義において、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ における、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。また、 $R_1 \sim R_5$ のうち、2つ以上がハロゲン原子である場合には、それらのハロゲン原子は同一でも異なってもよいが、同一であることが好ましい。ハロゲン原子の数は1～3個であることが好ましく、1個または2個であることがさらに好ましい。

## 【0028】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ としては、これらのうち、少なくとも1つがハロゲン原子であり、その他は、それぞれ独立して、水素原子または水酸基であることが好ましい。また、 $R_3$ がハロゲン原子であること、あるいは $R_2$ および $R_3$ が同一のハロゲン原子であることが好ましい。

## 【0029】

特に、 $R_3$ がハロゲン原子であって、かつ、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ がいずれも水素原子であるか、あるいは、 $R_2$ および $R_3$ が同一のハロゲン原子であって、かつ、 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ がいずれも水素原子であることが好ましい。

## 【0030】

$R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基、エチル基が好ましい。

## 【0031】

$R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子などが挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

## 【0032】

$R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

【0033】

$R_6$ は、以上のような定義を有するが、 $R_6$ としては、水素原子、メチル基が好ましい。

【0034】

$R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

【0035】

$R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子などが挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1 もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

【0036】

$R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

【0037】

$R_7$ における、置換基を有していてもよいアミノ基の置換基としては、例えば、炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基などが挙げられ、メチル基、エチル基が好ましい。また、上記アミノ基は、1 もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

【0038】

$R_7$ における、置換基を有していてもよいアミノ基としては、1 もしくはそれ以上の同一もしくは異なった炭素数 1 ~ 3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によって置換されていてもよいアミノ基、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基などが好ましく、アミノ基、メチルアミノ基がさらに好ましい。

【0039】

R<sub>7</sub>は、以上のような定義を有するが、R<sub>7</sub>としては、水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましく、なかでも水素原子、アミノ基、メチルアミノ基が好ましい。

【0040】

R<sub>8</sub>としては、水素原子、メチル基が好ましい。

【0041】

R<sub>9</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基などが好ましい。

【0042】

R<sub>9</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、パラ-ヒドロキシフェニル基、パラ-フルオロフェニル基などの置換もしくは非置換のフェニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、ハロゲン原子、などが挙げられ、フェニル基、シクロヘキシル基、ハロゲン原子（なかでもフッ素原子）が好ましい。

【0043】

R<sub>9</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基が好ましい。

【0044】

R<sub>9</sub>における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

【0045】

$R_9$ における、置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ基、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、などが挙げられる。また、上記フェニル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

## 【0046】

$R_9$ における、置換基を有していてもよいフェニル基としては、フェニル基が好ましい。

## 【0047】

$R_9$ は、以上のような定義を有するが、 $R_9$ としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基が好ましい。

## 【0048】

$R_{10}$ としては、水素原子、メチル基が好ましい。

## 【0049】

$R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

## 【0050】

$R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基などの1もしくは2以上の同一もしくは異なった炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によって置換されていてもよいアミノ基、置換していてもよい3~7員環のアミノ基（ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メチル基などが挙げられる）、水酸基、メトキシ基、ハロゲン原子、カルバモイル基、メタンスルホニル基、ウレイド基、グアニジル基、N'-シアノ-N''-メチルグアニジル基、スルファモイルアミノ基、カルバモイルメチルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基などが挙げられ、アミノ基、水酸基、カルバモイル基、メタンスルホニル基

ウレイド基、スルファモイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、カルバモイルメチルアミノ基が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

#### 【0051】

$R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、グアニジルメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基が好ましく、メチル基、ヒドロキシメチル基、メタンスルホニルメチル基がさらに好ましい。

#### 【0052】

$R_{11}$ における、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ の $R_{14}$ および $R_{15}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

#### 【0053】

$R_{11}$ における、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ の $R_{14}$ および $R_{15}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基（ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基などが挙げられる）、水酸基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、メタンスルホニル基、などが挙げられ、水酸基、メトキシ基、メタンスルホニル基が好ましい。

#### 【0054】

$R_{11}$ における、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ の $R_{14}$ および $R_{15}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-アミノエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチル

ルプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-アミノ-2-メチルプロピル基、メタンスルホニルメチル基、などが挙げられ、メチル基、エチル基、tertブチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メタンスルホニルメチル基が好ましい。

## 【0055】

$R_{11}$ における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の $R_{14}$ および $R_{15}$ における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基が好ましい。

## 【0056】

$R_{11}$ における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の $R_{14}$ および $R_{15}$ における、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルオキシ基としては、メトキシ基が好ましい。

## 【0057】

$R_{11}$ における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の $R_{14}$ および $R_{15}$ における、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基が好ましい。

## 【0058】

$R_{11}$ における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ の $R_{14}$ および $R_{15}$ における、複素環としては、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5または6員環が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基などが挙げられ、2-ピリジル基が好ましい。

## 【0059】

$R_{11}$ における、 $-CO-N(R_{14})R_{15}$ における、 $-N(R_{14})R_{15}$ として、置換基を有していてもよい3～7員環アミンの3～7員環アミンとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどが挙げられ、ピペラジン、モルホリンが好ましい。ここで、置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メチル基などが挙げ

られる。

### 【0060】

$R_{11}$ における、 $-\text{CO}-\text{N}(R_{14})R_{15}$ としては、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、tertブチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メタンスルホニルメチルカルバモイル基、ヒドロキシメチルカルバモイル基、メトキシメチルカルバモイル基が好ましく、カルバモイル基、エチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基がさらに好ましい。

### 【0061】

$R_{11}$ における、置換基を有していてもよい複素環の複素環としては、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5または6員環が挙げられる。ここで、置換基としては、オキソ基、水酸基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基などが挙げられ、これら置換基を1つまたは2つ有していてもよい。置換基を有していてもよい複素環としては、具体的には、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、4-ピリミジノン-2-イル基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基、イミダゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基などが挙げられ、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基が好ましい。

### 【0062】

$R_{11}$ は、以上のような定義を有するが、 $R_{11}$ としては、メチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、カルバモイル基、エチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、

1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基が好ましく、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、エチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基がさらに好ましい。

【0063】

$R_{12}$ における、 $-OR_{16}$ の $R_{16}$ における、炭素数1~4の直鎖状のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

【0064】

$R_{12}$ としては、水酸基が好ましい。

【0065】

$R_{13}$ における、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、炭素数2~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、炭素数3~5の分枝鎖状のアルキル基がさらに好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

【0066】

$R_{13}$ における、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、炭素数3~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましく、炭素数3~5の分枝鎖状のアルケニル基がさらに好ましい。

【0067】

$R_{13}$ における、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、炭素数3~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましく、炭素数3~5の分枝鎖状のアルキニル基がさらに好ましい。

【0068】

$R_{13}$ における、一般式(2)における $R_{17}$ としては、メチル基が好ましい。

【0069】

$R_{13}$ における、一般式(2)における $R_{18}$ および $R_{19}$ が一緒になって形成する炭素数3~7のシクロアルキル基としては、炭素数3~5のシクロアルキル基が好ましい。

【0070】

$R_{13}$ における、一般式(2)における $R_{18}$ および $R_{19}$ が一緒になって形成する

炭素数 3～7 のシクロアルケニル基としては、炭素数 3～5 のシクロアルケニル基が好ましい。

【0071】

$R_{13}$  は、以上のような定義を有するが、 $R_{13}$  としては、イソプロピル基、tert-ブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチル-2-プロペニル基が好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

【0072】

X は、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

【0073】

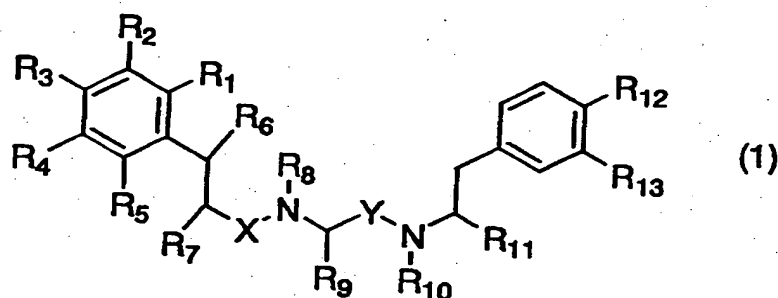
Y は、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

【0074】

一般式 (1)

【0075】

【化 5】



【0076】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、X および Y は、前記と同じ意味を表す。) で示される化合物としては、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  のうち少なくとも一つがハロゲン原子であり、その他が水素原子または水酸基であり； $R_6$  が、水素原子またはメチル基であり； $R_7$  が、水素原子または置換基を有していてもよいアミノ基であり； $R_8$  が、水素原子またはメチル基であり； $R_9$  が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル

基、ベンジル基、フェネチル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基であり； $R_{10}$ が、水素原子またはメチル基であり； $R_{11}$ が、メチル基、ヒドロキシメチル基、カルバモイルメチル基、メタンスルホニルメチル基、ウレイドメチル基、スルファモイルアミノメチル基、メタンスルホニルアミノメチル基、カルバモイル基、エチルカルバモイル基、2-ピリジルカルバモイル基、メトキシカルバモイル基、2-チアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル基、6-メチル-4-ピリミジノン-2-イル基であり、 $R_{12}$ が、水酸基であり； $R_{13}$ が、イソプロピル基、tert-ブチル基 (tBu)、1, 1-ジメチルプロピル基、または、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、である化合物が好ましく、また、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (3-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NHOMe、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド、N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素、N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミド、N-[2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタナミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミ

ド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド、2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール、2-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-トリアゾール-2-イル)エチルアミドがさらに好ましく、Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tert Bu)-NH<sub>2</sub>、Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tert Bu)-NH<sub>2</sub>、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド、2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド、2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-tert B

u-4-ヒドロキシフェニル) プロパノールが特に好ましい。

【0077】

塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。

【0078】

また、本発明の化合物には光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。

【0079】

本発明の化合物は、水和物として得ることもできる。

【0080】

以下、本発明を具体的に説明するが、ペプチドを構成するアミノ酸、保護基により保護されたアミノ酸、保護基、および試薬を下記の略号で表記する。

Val: バリン、Phe: フェニルアラニン、Tyr: チロシン、Z: ベンジルオキシカルボニル、Boc: tert-ブトキシカルボニル、CMPI: 2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージド、PyCIU: クロロ-N, N, N', N'-ビス(テトラメチレン) ホルムアミジニウム ヘキサフルオロフォスフェート、DIC: N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、HOBT: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物、NMM: N-メチルモルホリン、TEA: トリエチルアミン、DIEA: ジイソプロピルエチルアミン、TFA: トリフルオロ酢酸、THF: テトラヒドロフラン、DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

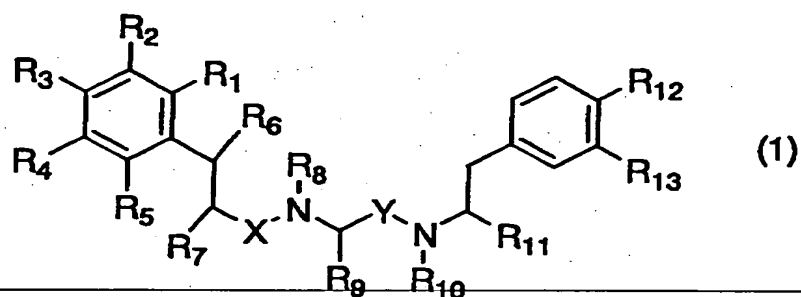
【0081】

【発明の実施の形態】

一般式(1)

【0082】

【化 6】

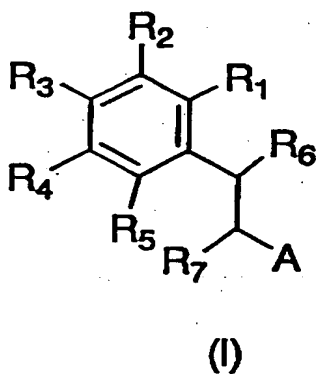


【0083】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $X$ および $Y$ は、それぞれ、前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、基本的に、結合形成反応に關与する官能基以外の官能基が必要に応じ保護された、下式で示される化合物 (I)、化合物 (II)、化合物 (III)

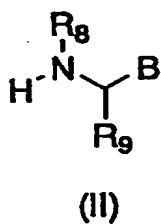
【0084】

【化 7】



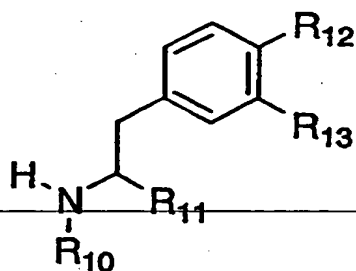
【0085】

【化 8】



【0086】

【化9】



(III)

【0087】

を結合させて製造することができる。ここで、化合物(I)～(III)についての式中のAおよびBは、カルボキシル基、ホルミル基、ハロメチレン基(ここで、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれかである)、スルホニルオキシメチレン基(ここで、スルホニル基としては、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基などが挙げられる)などの、アミノ基と反応して結合を形成できる官能基を表す。 $R_1$ ～ $R_{10}$ および $R_{12}$ 、 $R_{13}$ はそれぞれ前記と同じ意味を表すが、それらが、アミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性官能基である場合は、必要に応じ通常用いられる適切な保護基により保護されている。 $R_{11}$ は、前記と同じ意味を表すか、あるいは、前記と同じ意味を表すものへ変換可能な官能基を表す。

【0088】

先に化合物(II)と化合物(III)を結合させ、必要に応じ脱保護を行った後、化合物(I)を結合させ、必要に応じ脱保護や官能基変換等の反応を行って製造することができるし、もしくは、先に化合物(I)と化合物(II)を結合させ、必要に応じ脱保護を行った後、化合物(III)を結合させ、必要に応じ脱保護や官能基変換等の反応を行って製造することもできる。

【0089】

本発明の化合物の製造は、固相法、液相法のいずれでも行うことができる。固相法で製造を行うには、自動有機合成装置を使用することができるが、マニユア

ル操作で行うこともできる。

【0090】

本発明の化合物の製造に使用するアミノ酸は、ほとんどが市販されており容易に購入可能であるが、市販されていない場合には、一般的によく知られた方法、例えば、Strecker法、Bucherer法、アセトアミドマロン酸エステル法、アミノ基保護グリシンエステルをアルキル化する方法、またはZ- $\alpha$ -ホスホノグリシン トリメチルエステル法などにより製造することができる。

【0091】

化合物(I)は、アミノ基や水酸基などの官能基が存在する場合はそれらが保護されたカルボン酸(Aが $-\text{CO}_2\text{H}$ )、アルデヒド(Aが $-\text{CHO}$ )、アルキルハライド(Aが $-\text{CH}_2-\text{Hal}$ )、スルホナート(Aが $-\text{CH}_2-\text{OSO}_2\text{R}$ )、などであり、化合物(II)のアミノ基と反応させて結合を形成させることができる。

【0092】

化合物(II)は、ほとんどの場合、 $\alpha$ -アミノ酸から導くことができる誘導体であり、Bはカルボキシル基( $-\text{CO}_2\text{H}$ )、ホルミル基( $-\text{CHO}$ )、ハロメチル基( $-\text{CH}_2-\text{Hal}$ )、スルホニルオキシメチル基( $\text{RSO}_2\text{O}-\text{CH}_2-$ )、などである。アミノ基は化合物(I)のAと反応して結合を形成し、Bは化合物(III)のアミノ基と反応して結合を形成する。

【0093】

化合物(III)は、エチルアミン誘導体であり、大抵の場合、アミノ酸から誘導することができる。化合物(III)のアミノ基は化合物(II)のBと反応して結合を形成する。

【0094】

AもしくはBがカルボキシル基の場合は、ペプチド合成においてよく知られた方法、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用いる方法、PyCIUを用いる方法、プロモ トリピロリジノ ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(PyBrop)を用いる方法、クロロ トリピロリジノ ホスホ

ニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyCl<sub>o</sub>p) を用いる方法、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HATU) を用いる方法、DICを用いる方法、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド (WSC I) を用いる方法、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を用いる方法、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) を用いる方法、CMP I を用いる方法、2-ブロモ-1-メチルピリジニウム ヨージド (BMPI) を用いる方法、それぞれこれらの試薬とHOB TもしくはN-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu) とを組み合わせ用いる方法、イソブチルクロロホルメートなどを用いる混合酸無水物法、または、カルボキシル基をペンタフルオロフェニルエステル (OPfp) とする方法、カルボキシル基をp-ニトロフェニルエステル (ONp) とする方法、カルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミドエステル (OSu) とする方法、それぞれこれらとHOB Tとを組み合わせ用いる方法、などにより活性化させてアミノ基と縮合させることができる。なお、必要に応じ、TEA、DIEA、NMM、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの塩基を添加することにより、反応を促進させることができる。

## 【0095】

AもしくはBがホルミル基の場合は、アミノ基との通常の還元的結合形成反応により、ハロメチレン基もしくはスルホニルオキシメチレン基の場合は、アミノ基による置換反応により、結合を形成させることができる。

## 【0096】

また、本発明の化合物は、実施例に記載される具体的な製造方法を応用して製造することもできる。

## 【0097】

## 【実施例】

以下、本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## 【0098】

また、本発明化合物の有用性を説明するために、本発明化合物の代表的化合物

のモチリンレセプターアンタゴニスト作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。  
。表A-1～A-8に実施例化合物の化学構造式または化学名を示す。

【0099】

【表1】

表A-1

実施例

構造式または化学名

番号

- 1 Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>
- 2 Phe(4-Cl)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>
- 3 Phe(3,4-F<sub>2</sub>)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>
- 4 Phe(3-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>
- 5 Phe(2-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>
- 6 Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Me TFA塩
- 7 Phe(4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NHOMe
- 8 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オキシ)-N-メチルアミノ-3-メチル-L-チロニン-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1-ナフチル)エチルアミド
- 9 N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オキシ)-N-メチルアミノ-3-メチル-L-チロニン)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)アミン
- 10 N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オキシ)-N-メチルアミノ-3-メチル-L-チロニン)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)アミン
- 11 N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オキシ)-N-メチルアミノ-3-メチル-L-チロニン)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-N'-シアロ-N'-メチル-L-チロニン
- 12 N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オキシ)-N-メチルアミノ-3-メチル-L-チロニン)-3-(3-ter17-チロニン-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミド

【0100】

【表 2】

表 A - 2

実施例

構造式または化学名

番号

- |    |   |
|----|---|
| 13 | 2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-3-メチル-7-チリルアミノ)-3-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)プロピル'アミノアセタミド                        |
| 14 | N-[2-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)-1-(メタンホルホンニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニル)メチルアミノ]-3-メチルプロピル'アミノ                   |
| 15 | 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-2-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)-1-ホルホン'ミト'メチルエチルアミノ                   |
| 16 | 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-2-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)-1-メタンホルホン'メチルエチルアミノ                   |
| 17 | 2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-7-チリルアミノ)-3-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)プロピル'アミノ                  |
| 18 | (2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)-3-メチル-7-チリルアミノ)-3-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)プロピル'アミノメチルホルホン                     |
| 19 | 2-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-7-チリルアミノ)-2-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ヒト'ロキシ'ノン |
| 20 | 5-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-7-チリルアミノ)-2-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)エチル)イミダゾ'リジン-2,4-ジ'オン  |
| 21 | 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)オニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-2-(3-terl7-チル-4-ヒト'ロキシフェニル)-1-(1,3,4-オキシ'アゾ'-ル-2-イル)エチルアミノ        |

【0 1 0 1】

【表 3】

表 A - 3

実施例  
番号

構造式または化学名

- |    |  |
|----|--|
| 22 | 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピ-1-オール)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2, 4-オキサジ-7-イル)-5-イミダゾールエチルアミド |
| 23 | 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピ-1-オール)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾ-2-イル)エチルアミド                   |
| 24 | 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピ-1-オール)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-トリアゾ-2-イル)エチルアミド          |
| 25 | 2-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピ-1-オール]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾ-2-イル)エチルアミド                           |

【0 1 0 2】

【表 4】

表 A-4

実施例番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

【0103】

【表 5】

表 A-5

実施例番号	構造式
6	
7	
8	
9	
10	
11	

【0104】

【表 6】

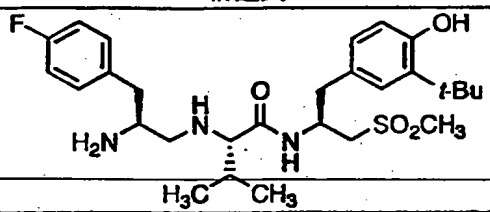
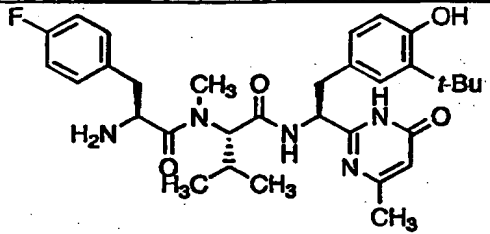
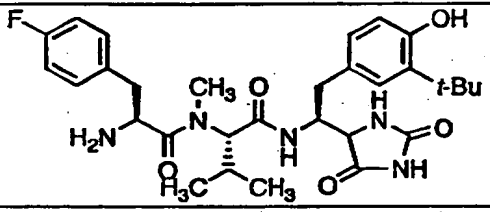
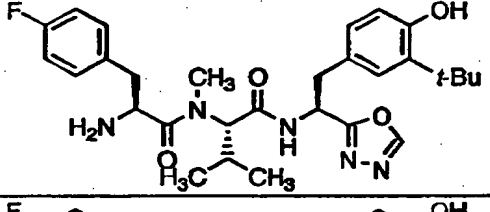
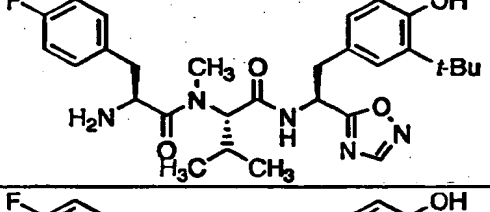
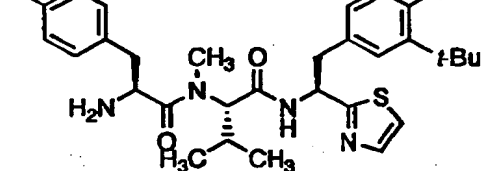
表A-6

実施例番号	構造式
12	
13	
14	
15	
16	
17	

【0105】

【表 7】

表 A-7

実施例番号	構造式
18	
19	
20	
21	
22	
23	

【0106】

【表 8】

表A-8

実施例番号	構造式
24	
25	

【0107】

なお、以下の実施例における質量スペクトル (EI-MS) は、島津GCMS-QP5050Aまたは島津GCMS-QP1000を用いて、質量スペクトル (FAB-MS) は、JASCO 70-250SEQを用いて、それぞれ測定した。

【0108】

NMRは、JEOL JNM-EX-270 (270MHz) を用いて測定した。

【0109】

#### 実施例1

Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>

##### (1) Tyr (3-tBu) -OMeの合成

Tyr-OMe·HCl 500g (2.16mol) の酢酸tert-ブチル4500ml溶液に、70% HClO<sub>4</sub> 278ml (3.24mol) を加え、室温にて4.5日間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを酢酸エチルに溶解後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注入し攪拌した。有機層をとり、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さにエーテル950mlを加え、

室温にて終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、Tyr (3-tBu)-OMe 242 g (45%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.38 (9H, s)、2.83 (1H, dd,  $J=13.7, 7.4$  Hz)、3.02 (1H, dd,  $J=13.7, 5.1$  Hz)、3.70 (1H, dd,  $J=7.4, 5.1$  Hz)、3.73 (3H, s)、6.55 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.85 (1H, dd,  $J=7.9, 1.7$  Hz)、7.04 (1H, d,  $J=1.7$  Hz)

### (2) Z-Tyr (3-t-Bu)-OMe の合成

Tyr (3-tBu)-OMe 41.4 g (0.165 mol) の1,4-ジオキサン 170 ml、H<sub>2</sub>O 170 ml 溶液に、氷冷下、炭酸ナトリウム 26.2 g (0.247 mol) を加えた後、Z-Cl 24.7 ml (0.173 mol) を25分かけて加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。析出した結晶を濾取し、n-ヘキサンで洗浄、乾燥し、Z-Tyr (3-t-Bu)-OMe 54.7 g (86%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.36 (9H, s)、3.04 (2H, brd,  $J=5.6$  Hz)、3.72 (3H, s)、4.57-4.68 (1H, m)、4.97 (1H, brs)、5.10 (2H, s)、5.20 (1H, brd,  $J=7.9$  Hz)、6.55 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.78 (1H, dd,  $J=7.9, 2.0$  Hz)、6.95 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)、7.26-7.41 (5H, m)

### (3) Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OMe の合成

Z-Tyr (3-tBu)-OMe 1.0 g (2.60 mmol)、ベンジブロミド 0.56 ml (4.68 mmol)、および炭酸カリウム 1.08 g (7.79 mmol) のDMSO 5 ml 溶液を、終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) に付し、Z-Phe (3-tBu-4-ベン

ジルオキシ) -OMe 1.44 g (99%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.36 (9H, s)、3.05 (2H, d, J = 5.6 Hz)、3.71 (3H, s)、4.60-4.68 (1H, m)、5.06 (2H, s)、5.09 (2H, s)、5.24 (1H, brd, J = 8.3 Hz)、6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz)、6.88 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz)、7.00 (1H, d, J = 1.8 Hz)、7.27-7.50 (10H, m)

(4) Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -NH<sub>2</sub> の合成

Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OMe 1.44 g (2.60 mmol) の 1,4-ジオキサン 30 ml 溶液に、2N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層に希塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、粗 Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OH 1.35 g を得た。

この粗 Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OH 1.35 g の THF 7 ml 溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル 1.3 ml (20.8 mmol) を加えた後、水素化ナトリウム (60% in oil) 312 mg (7.8 mmol) をゆっくり加え、室温にて 21 時間攪拌した。水を加えた後、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、粗 Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OH 1.60 g を得た。

この粗 Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OH 1.60 g の THF 25 ml 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル 0.27 ml (2.86 mmol) および NMM 0.31 ml (2.86 mmol) を順次加えた。15 分間攪拌した後、反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに 15 分間攪拌し、室温にて放置後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ

— (展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1) に付し、Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-NH<sub>2</sub> 1.08g (88%、3工程) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.37 (9H, s)、2.87 (3H, s)、2.86-2.99 (1H, m)、3.21-3.35 (1H, m)、4.73-4.95 (1H, m)、5.06 (2H, s)、5.09 (2H, s)、5.67, 5.83 and 6.13 (3/2H, brs)、6.78-7.47 (27/2H, m)

(5) N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-NH<sub>2</sub> 1.08g (2.28mmol) のメタノール 20ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1) に付し、N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.55g (96%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.40 (9H, s)、2.31 (3H, s)、2.63 (1H, dd, J=14.7, 10.7Hz)、3.10-3.19 (2H, m)、5.24 (1H, brs)、5.38 (1H, brs)、6.63 (1H, d, J=7.9Hz)、6.91 (1H, dd, J=7.9, 1.8Hz)、7.05 (1H, brs)、7.10 (1H, d, J=1.8Hz)

(6) Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Val-OH 700mg (2.64mmol)、N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.55g (2.20mmol)、およびCMPI 674mg (2.64mmol) のTHF 22ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.61ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=3：2) に付し、Z-N-Me-Val-

N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.98 g (90%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (four rotamers) δ 0.07, 0.32, 0.63, 0.74, 0.79, 0.81, 0.84 and 0.89 (6H, d, J=6.3-6.6 Hz)、1.30, 1.33, 1.37 and 1.39 (9H, s)、2.13-2.33 (1H, m)、2.34, 2.41, 2.78, 2.87 and 2.98 (6H, s)、2.79-3.22 (2H, m)、4.40 and 4.32 (1H, d, J=10.6)、4.60-5.43 (5H, m)、5.96 (1H, brs)、6.23-7.12 (3H, m)、7.26-7.47 (5H, m)

(7) N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成

Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.98 g (1.97 mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.10 g のメタノール 20 ml 混合物を室温下、水素雰囲気下、1.5時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1) に付し、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.71 g (99%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers) δ 0.35, 0.71, 0.92 and 0.96 (6H, d, J=6.9 Hz)、1.36 and 1.37 (9H, s)、1.73-1.81 and 2.03-2.17 (1H, m)、1.74 and 2.23 (3H, s)、2.64 (1H, d, J=9.2 Hz)、2.90-3.04 (1H, m)、2.93 and 3.00 (3H, s)、3.19 and 4.60 (1H, dd, J=14.7, 5.8 and 10.7, 3.8 Hz)、5.29, 5.32 and 6.06 (2H, brs)、5.59 (1H, dd, J=10.4, 5.8 Hz)、6.54 and 6.60 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.79 and 6.93 (1H, dd, J=7.9, 2.0 and 1.7 Hz)、7.01 and 7.07 (1H, d, J=2.0 and 1.7 Hz)、8.10 (1H, brs)

(8) Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub>の合成

Z-Phe (4-F) -OH 1.09 g (3.44 mmol)、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 1.04 g (2.87 mmol)、およびCMPI 878 mg (3.44 mmol) のTHF 30 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.96 ml (6.88 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) に付し、Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 1.73 g (91%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.57, 0.73, 0.75 and 0.90 (6H, d, J=6.3-6.6 Hz)、1.33 and 1.39 (9H, s)、2.18-3.43 (5H, m)、2.40 and 3.03 (3H, s)、2.74 and 3.01 (3H, s)、4.62-5.49 (7H, m)、5.95 (1H, brs)、6.44 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.57-7.35 (12H, m)

(9) Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub>の合成

Z-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 1.73 g (2.61 mmol)、10%パラジウム炭素 340 mgのメタノール 50 ml 混合物を、室温、水素雰囲気下、17時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム: メタノール: アンモニア水=100:10:1) に付し、Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 1.25 g (91%) を得た。

EI-MS: 528 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.50, 0.76

, 0.79 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.9 Hz)、1.34 and 1.39 (9H, s)、2.19-2.95 (5H, m)、2.50 and 3.03 (3H, s)、2.81 and 3.02 (3H, s)、3.17 and 3.34 (1H, dd, J=15.2, 5.9 and 13.9, 6.9 Hz)、3.66 and 3.84 (1H, dd, J=8.9, 4.6 and 8.6, 4.6 Hz)、4.91 and 5.07 (1H, d, J=10.6 Hz)、5.07, 5.19, 5.30, 5.98 and 6.64 (2H, brs)、5.49 (1H, dd, J=10.6, 5.9 Hz)、6.35 and 6.62 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.74 (2/31H, dd, J=7.9, 1.7 Hz)、6.95-7.11 (19/3H, m)

【0110】

## 実施例2

Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>

(1) Boc-Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (4-Cl) -OH 354 mg (1.18 mmol)、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 0.33 g (0.908 mmol)、およびCMPI 301 mg (1.18 mmol) のTHF 8 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.38 ml (2.72 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=40:1:0.05) に付し、Boc-Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 0.45 g (77%) を得た。

(2) Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 0.45 g (0.697 mmol) の塩化メチレン 4 ml 溶液に、TFA 3 ml を加え、20 分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さに飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=30:1:0.1) に付し、Phe (4-Cl) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 355 mg (93%) を得た。

EI-MS: 544 and 546 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.49, 0.75, 0.78 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.9 Hz)、1.34 and 1.38 (9H, s)、2.10-2.92 (5H, m)、2.50 and 3.04 (3H, s)、2.80 and 3.01 (3H, s)、3.13 and 3.33 (1H, dd, J=15.2, 5.9 and 13.9, 6.9 Hz)、3.67 and 3.85 (1H, dd, J=8.9, 5.0 and 8.6, 5.0 Hz)、4.90 and 5.06 (1H, d, J=10.6 Hz)、5.33, 5.41, 5.99 and 6.61 (2H, brs)、5.49 (1H, dd, J=10.6, 5.9 Hz)、6.37 and 6.63 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.72 and 6.98 (1H, dd, J=7.9, 1.7 Hz)、7.07-7.10 (3H, m)、7.25-7.31 (2H, m)

[0111]

### 実施例3

Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub>

(1) Fmoc-Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> の合成

Fmoc-Phe (3, 4-F<sub>2</sub>) -OH 500 mg (1.18 mmol)、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t Bu) -NH<sub>2</sub> 0.33 g (

0.908 mmol)、および CMPI 301 mg (1.18 mmol) の THF 8 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.38 ml (2.72 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=60:1:0.05) に付し、Fmoc-Phe (3,4-F<sub>2</sub>)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.56 g (80%) を得た。

(2) Phe (3,4-F<sub>2</sub>)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成

Fmoc-Phe (3,4-F<sub>2</sub>)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0.55 g (0.715 mmol) の塩化メチレン 5 ml 溶液に、ジエチルアミン 5 ml を加え、4 時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=60:1:0.1) に付し、Phe (3,4-F<sub>2</sub>)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 381 mg (97%) を得た。

EI-MS: 546 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): (two rotamers) δ 0.51, 0.74, 0.79 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.9 Hz), 1.33 and 1.38 (9H, s), 2.10-2.93 (5H, m), 2.51 and 3.03 (3H, s), 2.83 and 3.01 (3H, s), 3.17 and 3.33 (1H, dd, J=14.8, 5.9 and 13.9, 6.6 Hz), 3.66 and 3.84 (1H, dd, J=8.4, 5.0 and 8.6, 4.3 Hz), 4.88 and 5.07 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.41, 5.9 (1H, brs), 5.41-5.51 (1H, m), 6.43 and 6.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.75 (2/5H, dd, J=7.9, 1.7 Hz), 6.84-7.16 (28/5H, m)

【0112】

## 実施例4

$\text{Phe (3-F)}-\text{N-Me-Val}-\text{N-Me-Tyr (3-tBu)}-\text{NH}_2$

(1)  $\text{Boc-Phe (3-F)}-\text{N-Me-Val}-\text{N-Me-Tyr (3-tBu)}-\text{NH}_2$ の合成

$\text{Boc-Phe (3-F)}-\text{OH}$  0.20 g (0.706 mmol)、 $\text{N-Me-Val}-\text{N-Me-Tyr (3-tBu)}-\text{NH}_2$  0.21 g (0.578 mmol)、およびCMPI 0.20 g (0.783 mmol)のTHF 6 ml溶液に、氷冷下、TEA 0.30 ml (2.15 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=60：1：0.05）に付し、 $\text{Boc-Phe (3-F)}-\text{N-Me-Val}-\text{N-Me-Tyr (3-tBu)}-\text{NH}_2$  0.33 g (91%)を得た。

(2)  $\text{Phe (3-F)}-\text{N-Me-Val}-\text{N-Me-Tyr (3-tBu)}-\text{NH}_2$ の合成

$\text{Boc-Phe (3-F)}-\text{N-Me-Val}-\text{N-Me-Tyr (3-tBu)}-\text{NH}_2$  0.33 g (0.525 mmol)の塩化メチレン 3 ml溶液に、TFA 1.5 mlを加え、15分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=40：1：0.1）に付し、 $\text{Phe (3-F)}-\text{N-Me-Val}-\text{N-Me-Tyr (3-tBu)}-\text{NH}_2$  241 mg (87%)を得た。

EI-MS: 528 ( $\text{M}^+$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (two rotamers)  $\delta$  0.51, 0.73, 0.78 and 0.93 (6H, d,  $J=6.3-6.6$  Hz), 1.3

3 and 1.38 (9H, s)、2.10-2.96 (5H, m)、2.46 and 3.03 (3H, s)、2.78 and 3.01 (3H, s)、3.16 and 3.35 (1H, dd, J=14.8, 5.9 and 13.9, 6.6Hz)、3.70 and 3.90 (1H, dd, J=8.3, 5.6 and 8.6, 5.0Hz)、4.89 and 5.06 (1H, d, J=10.6Hz)、5.42、5.99 (1H, brs)、5.43-5.52 (1H, m)、6.41 and 6.64 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.72 (2/5H, dd, J=7.9, 1.7Hz)、6.83-6.99 (18/5H, m)、7.10 (2/5H, d, J=1.7Hz)、7.22-7.33 (1H, m)

[0113]

#### 実施例 5

Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>

(1) Boc-Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (2-F) -OH 0.20g (0.706mmol)、N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 0.21g (0.578mmol)、およびCMP1 0.20g (0.783mmol) のTHF 6ml溶液に、氷冷下、TEA 0.30ml (2.15mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 60 : 1 : 0.05) に付し、Boc-Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 0.33g (91%) を得た。

(2) Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tB

u)  $-\text{NH}_2$  0.33 g (0.525 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、TFA 1.5 ml を加え、15 分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 40 : 1 : 0.1）に付し、Phe (2-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) - $\text{NH}_2$  235 mg (85%) を得た。

EI-MS: 528 ( $\text{M}^+$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): (two rotamers)  $\delta$  0.45, 0.71, 0.79 and 0.93 (6H, d,  $J=5.9-6.6$  Hz)、1.31 and 1.38 (9H, s)、2.10-2.89 (5H, m)、2.47 and 3.06 (3H, s)、2.76 and 3.01 (3H, s)、3.14 and 3.34 (1H, dd,  $J=14.3, 5.9$  and 13.9, 6.6 Hz)、3.79 and 3.95 (1H, dd,  $J=8.4, 5.0$  and 8.6, 4.3 Hz)、4.88 and 5.06 (1H, d,  $J=10.6$  Hz)、5.37、5.99 (1H, brs)、5.41-5.51 (1H, m)、6.43 (3/5H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.56 (2/5H, brs)、6.60-6.71 (1H, m)、6.92-7.29 (6H, m)

【0114】

#### 実施例6

Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) - $\text{NH}_2$   
 $\text{HSO}_2\text{Me}$  TFA塩

(1) Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) - $\text{NH}_2$   
 $\text{HSO}_2\text{Me}$  の合成

粗Z-N-Me-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ) -OH 0.95 g (2.0 mmol)、WSCI·HCl 0.77 g (3.99 mmol)、およびメタンスルホナミド 0.29 g (3.0 mmol) のDMF 15 ml 溶液に、氷冷下、DMAP 0.49 g (0.99 mmol) を加えた後、室

温にて終夜攪拌した。水、続いて2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、標題化合物 0.83 g（75%）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36 (9H, s)、2.80 (s, 3H)、2.97-3.30 (m, 2H)、3.21 (s, 3H)、4.60-4.74 (m, 1H)、5.08 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、6.81 (d, 1H, J=8.2 Hz)、6.86-7.13 (m, 2H)、7.20-7.46 (m, 10H)、9.0 (brs, 1H)

(2) Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NH SO<sub>2</sub>Me の合成

Z-N-Me-Tyr (3-t-Bu-4-ベンジルオキシ)-NH SO<sub>2</sub>Me 0.80 g (1.45 mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.09 g のメタノール 15 ml 混合物を室温下、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に留去し、粗N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NH SO<sub>2</sub>Me 0.53 gを得た。

上記粗N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NH SO<sub>2</sub>Me 0.51 g (1.43 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 0.49 g (1.86 mmol)、およびCMPI 0.51 g (2.00 mmol) のTHF 10 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.60 ml (4.29 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、2N塩酸により酸性をした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸を0.5%含む、酢酸エチル：n-ヘキサン=2：3）に付し、標題化合物 0.70 g（2工程、85%）を得た。

(3) Boc-Phe (4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NH SO<sub>2</sub>Me の合成

Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NH SO<sub>2</sub>Me 0.65 g (1.13 mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.09 g

のメタノール 10 ml 混合物を室温下、水素雰囲気下、2.5 時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下に濾液を留去し、粗 N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me 0.50 g を得た。

上記粗化合物 0.48 g (1.09 mmol)、Boc-Phe (4-F)-OH 0.40 g (1.41 mmol)、および CMPI 0.39 g (1.53 mmol) の THF 8 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.46 ml (3.27 mmol) を加え、室温にて 22 時間攪拌した。反応液に水を加え、10% クエン酸水で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸を 0.5% 含む、酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 3) に付し、標題化合物 0.50 g (2 工程、65%) を得た。

(4) Phe (4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me TFA 塩の合成

Boc-Phe (4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-t-Bu)-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me 208 mg (0.294 mmol) の塩化メチレン 6 ml 溶液に、TFA 3 ml を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下に留去した後、残さに TFA 0.1% を含むアセトニトリル-水 (1 : 10) 80 ml を加えて溶解させ、凍結乾燥を行い、標題化合物 0.20 g (94%) を得た。

EI-MS : 606 (M<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : (three rotamers) δ 0.02 (d, 3/5H, J=5.9 Hz)、0.22 (d, 3/5H, J=5.9 Hz)、0.62 (d, 3/5H, J=7.6 Hz)、0.68 (d, 3/5H, J=6.6 Hz)、0.77 (d, 9/5H, J=6.6 Hz)、0.89 (d, 9/5H, J=6.3 Hz)、1.28 (s, 27/5H)、1.31 (s, 9/5H)、1.35 (s, 9/6H)、1.86-2.03 (m, 2/7H)、2.15-2.28 (m, 5/7H)、2.5-3.4 (m, 10H)、4.35-4.62 (m, 1H)、4.80-5.02 (1H)、5.11-5.42 (

m, 1H)、6.55-7.18 (m, 7H)、8.0-8.2 (m, 3H)、  
8.98-9.06 (m, 1H)、11.2 (brs, 1H)

【0115】

# 実施例7

Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -N  
HOMe

(1) Z-N-Me-Phe (4-ベンジルオキシ-3-tBu) -NHOMe  
eの合成

Z-N-Me-Phe (4-ベンジルオキシ-3-tBu) -OH 3.8g  
(7.99mmol)のTHF 50ml溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル  
0.85ml (8.78mmol)を加え、次いでNMM 0.97ml (8.  
78mmol)をゆっくり滴下した。1時間攪拌した後、MeONH<sub>2</sub> 1.0  
g (12.0mmol)とTEA 2.23ml (16.0mmol)を加え、  
室温にて2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、硫酸マグネシウ  
ムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、標題化  
合物 2.7g (67%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.39 (9H, s)、2.95 (3H, s)、  
2.99 (1H, m)、3.24 (1H, m)、3.64 (3H, s)、4.7  
(1H, m)、5.1 (4H, d)、6.8-7.5 (13H, m)、9.0  
6 (1H, s)

(2) N-Me-Tyr (3-tBu) -NHOMeの合成

Z-N-Me-Phe (4-ベンジルオキシ-3-tBu) -NHOMe 2  
.7g (5.36mmol)のMeOH 30ml溶液に、水酸化パラジウム-  
炭素 675mgを加え、水素雰囲気下、2時間攪拌した。不溶物をセライトを  
用いて濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残さをAfter colu  
mnをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノ  
ール=20:1)に付し、標題化合物 1.24g (82%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.43 (9H, s)、2.45 (3H, s)、2

. 92 (2H, m)、3. 12 (1H, m)、3. 59 (3H, s)、6. 77 (1H, d,  $J=9.4$  Hz)、6. 95 (1H, dd,  $J=2.8, 3.4$  Hz)、7. 13 (1H, d,  $J=3.15$  Hz)

(3) Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe  
の合成

N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe 1. 24 g (4. 42 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 1. 76 g (6. 63 mmol)、および CMPI 1. 7 g (6. 63 mmol) の THF 30 ml 溶液に、TEA 1. 23 ml (8. 84 mmol) を加え、終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) に付し、標題化合物 1. 32 g (57%) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0. 43 (3H, m)、0. 80 (3H, m)、1. 36 (9H, s)、3. 02 (9H, m)、3. 65 (3H, s)、4. 4 (1H, m)、5. 1 (3H, m)、6. 4-7. 4 (8H, m)

(4) Boc-Phe (4-F)-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe の合成

Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe 1. 23 g (2. 33 mmol) MeOH 20 ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭素 350 mg を加え、水素雰囲気下、1時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を減圧下に濃縮することにより、粗N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NHOMe 0. 91 g を得た。

上記粗化合物 0. 98 g (2. 5 mmol)、Boc-Phe (4-F)-OH 0. 92 g (3. 25 mmol)、および CMPI 0. 83 g (3. 25 mmol) の THF 20 ml 溶液に、TEA 0. 52 ml (3. 75 mmol) を加え、終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2) に付し、標題化合物 972 mg (56%) を得た。

(6) Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)  
)-NHOMeの合成

Boc-Phe (4-F) -N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)  
)-NHOMe 972mg (1.508mmol)の塩化メチレン 10m  
l溶液に、TFA 7mlを加え、30分間攪拌した。減圧下に濃縮した後、得  
られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:  
メタノール=20:1) に付し、標題化合物 288mg (34%)を得た。

EI-MS: 558 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.42 (3H, d,  $J=13.5$ Hz)、0.7  
9 (3H, d,  $J=13.2$ Hz)、1.33 (9H, s)、2.10 (1H,  
m)、2.60 (1H, m)、2.90 (2H, m)、2.91 (3H, s)、  
3.07 (3H, s)、3.28 (1H, m)、3.68 (3H, s)、3.9  
1 (1H, m)、4.82 (1H, d,  $J=10.7$ Hz)、5.13 (1H,  
m)、6.60 (1H, d,  $J=10.4$ Hz)、6.89 (1H, m)、7.  
0-7.3 (5H, m)、9.1 (1H, m)

【0116】

#### 実施例8

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メ  
チルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフ  
ェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-3-tertブチル-4-ヒドロキシ  
フェニルアラニル (2-ピリジル)アミドの合成

Z-Tyr (3-tBu) -OH 3.04g (8.19mmol)のTHF  
8.2ml溶液に、氷冷下N,N-カルボニルジイミダゾール 1.59g (  
9.83mmol)を加え、1時間攪拌した。その後、2-アミノピリジン 9  
25mg (9.83mmol)を加え、氷冷下で2時間、室温にて6時間半攪拌  
した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2) に付し

、標題化合物 2.16 g (59%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.24 (9H, s)、2.95-3.20 (1H, m)、4.45-4.60 (1H, m)、5.11 (2H, dd, J=17.5, 12.2 Hz)、6.53 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.85 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.95-7.15 (2H, m)、7.32 (5H, brs)、7.67-7.73 (1H, m)、8.15-8.25 (1H, m)

(2) 3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニルアラニル (2-ピリジル) アミドの合成

N-ベンジルオキシカルボニル-3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニルアラニル (2-ピリジル) アミド 2.16 g (4.83 mmol) のメタノール 160 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 400 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール:アンモニア水:塩化メチレン=10:1:100) に付し、標題化合物 1.48 g (98%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36 (9H, s)、2.72-3.23 (2H, m)、3.67-3.72 (1H, m)、6.62 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.85-6.88 (1H, m)、6.95-7.20 (2H, m)、7.70-7.77 (1H, m)、8.29-8.39 (2H, m)

(3) 2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル) エチルアミドの合成

3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニルアラニル (2-ピリジル) アミド 1.48 g (4.73 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 1.63 g (6.15 mmol)、および CMPI 1.57 g (6.15 mmol) の THF 30 ml 溶液に、氷冷下 TEA 1.5 ml (10.88 mmol) を加え、氷冷下 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去

した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 1.74 g (65%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.70-0.95 (6H, m)、1.26 (9H, s)、2.20-2.35 (1H, m)、2.70-3.10 (5H, m)、4.00-4.20 (1H, m)、4.65-4.80 (1H, m)、5.17 (2H, brs)、6.44 (1H, d, J=7.6 Hz)、6.60-6.85 (1H, m)、6.95-7.10 (2H, m)、7.36 (5H, brs)、7.60-7.75 (1H, m)、8.10-8.25 (2H, m)

(4) 3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミドの合成  
2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド 1.74 g (3.10 mmol) のメタノール 50 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 300 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：アンモニア水：塩化メチレン=5：0.1：100）に付し、標題化合物 1.30 g (98%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.69 (3H, d, J=6.9 Hz)、0.85 (3H, d, J=6.9 Hz)、1.31 (9H, s)、1.95-2.11 (1H, m)、2.36 (3H, s)、2.81 (1H, d, J=4.6 Hz)、2.99-3.18 (2H, m)、4.73-4.81 (1H, m)、6.59 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.94 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz)、7.00-7.10 (2H, m)、7.65-7.72 (1H, m)、7.80 (1H, d, J=7.9 Hz)、8.18 (1H, d, J=8.6 Hz)、8.25 (1H, d, J=4.6 Hz)、

(5) 2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert

ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチル  
アミドの合成

3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロ  
キシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド 1.25 g  
(2.93 mmol)、Boc-Phe(4-F)-OH 1.08 g (3.8  
1 mmol)、およびCMPI 973 mg (3.81 mmol)のTHF 1  
9 ml溶液に、氷冷下TEA 0.94 ml (6.74 mmol)を加え、氷冷  
下4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食  
塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得ら  
れた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-  
ヘキサン=1:1)に付し、標題化合物 1.72 g (85%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.65-1.02 (6H, m)、1.26 (9  
H, s)、1.34 (9H, s)、2.20-2.40 (1H, m)、2.85  
-3.15 (4H, m)、2.89 (3H, s)、4.20-4.35 (1H,  
m)、4.70-5.00 (2H, m)、6.61 (1H, d, J=7.9 Hz  
)、6.75-7.20 (7H, m)、7.60-7.80 (1H, m)、8.  
20-8.30 (2H, m)

(6) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-  
メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキ  
シフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミドの合成

2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロ  
ピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル  
-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジルカルバモイル)エチルアミド  
1.67 g (2.41 mmol)の塩化メチレン 30 ml溶液にTFA 5  
mlを加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さ  
に塩化メチレンを加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄  
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。減圧下に溶媒を  
留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒  
メタノール:アンモニア水:塩化メチレン=3:0.1:100)に付し、標題

化合物 370mgを得た。

EI-MS: 591 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.74 (2H, d,  $J=6.9$  Hz)、0.77 (1H, d,  $J=6.9$  Hz)、0.88 (1H, d,  $J=6.3$  Hz)、0.95 (2H, d,  $J=6.3$  Hz)、1.25 (9H, s)、2.24-2.44 (1H, m)、2.50-3.25 (4H, m)、2.78 (2.4H, s)、2.85 (0.6H, s)、3.55-3.65 (0.8H, m)、3.80-3.90 (0.2H, m)、4.00 (0.8H, d,  $J=10.9$  Hz)、4.36 (0.2H, d,  $J=10.9$  Hz)、4.65-4.80 (0.2H, m)、4.90-5.00 (0.8H, m)、6.55-7.20 (8H, m)、7.65-7.75 (1H, m)、8.15-8.25 (1H, m)

【0117】

#### 実施例9

N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素

##### (1) Z-3-tBu-チロシノールの合成

Z-Tyr (3-tBu)-OMe 7.4g (19mmol) のTHF 190ml溶液に、氷冷下、水素化ホウ素リチウム 1.25g (57.4mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。飽和 $NH_4Cl$ 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標題化合物 6.7g (99%)を得た。

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.38 (9H, s)、2.15 (1H, m)、2.78 (2H, brd,  $J=6.9$  Hz)、3.5-3.8 (2H, m)、3.8-4.0 (1H, m)、4.86 (1H, s)、4.9-5.0 (1H, m)、5.09 (2H, s)、6.58 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.88 (1H, brd,  $J=7.9$  Hz)、7.05 (1H, brs)、7.34 (5

H, s)

(2) 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミンの合成

Z-3-*t*Bu-チロシノール 2 g (5.6 mmol)、トリフェニルホスフィン 1.76 g (6.7 mmol)、フタルイミド 0.99 g (6.7 mmol) の THF 50 ml 溶液に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチルエステル (DEAD) 1.05 ml (6.7 mmol) を加え、同温度で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=2:1) に付し、(1-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-イソインドール-2-イル)メチル-2-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)エチル)カルバミド酸ベンジルエステル 3.2 g を得た。

上記化合物 3.2 g に40%メチルアミンメタノール溶液 40 ml を室温で加え、同温度で10時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1) に付し、標題化合物 1.9 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.37 (9H, s)、2.6-2.9 (4H, m)、3.7-3.9 (4/5H, m)、3.9-4.1 (1/5H, m) 4.8-4.9 (4/5H, m)、5.09 (2H, s)、5.4-5.5 (1/5H, m)、6.5-6.6 (1H, m)、6.84 (1H, d, J=7.3 Hz)、6.9-7.1 (1H, m)、7.33 (5H, s)

(3) N-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素の合成

2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミン 1.0 g (2.8 mmol)、シアン酸カリウム 0.5 g (5.5 mmol)、酢酸 0.5 ml、ジオキサン 10 ml、水 10 ml の混合物を60℃で2時間攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：メタノール＝50：1）に付し、標題化合物 0.9 g（80%）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.35 (9H, s)、2.5-2.8 (2H, m)、3.0-3.2 (1H, m)、3.2-3.4 (1H, m)、3.7-3.9 (1H, m)、5.01 (2H, d,  $J=3.6$  Hz)、6.63 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.84 (1H, brd,  $J=7.9$  Hz)、7.04 (1H, brs)、7.2-7.4 (5H, m)

(4) N-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素の合成

N-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素 0.9 g (2.26 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、N-(2-アミノ-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素 0.54 g を得た。

上記化合物 0.53 g (2 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 0.69 g (2.6 mmol)、およびCMP I 0.67 g (2.6 mmol) の THF 20 ml 溶液に、氷冷下、TEA 1 ml (7.2 mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：1：0.1）に付し、標題化合物 0.98 g (98%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz)、0.88 (3H, d,  $J=6.3$  Hz)、1.35 (9H, s)、2.1-2.3 (1H, m)、2.6-2.8 (2H, m)、2.76 (3H, s)、3.0-3.4 (2H, m)、3.9-4.1 (1H, m)、4.7-5.0 (2H, m)、5

0-5.1 (2H, m)、5.5-5.6 (1H, m)、6.4-7.0 (5H, m)、7.34 (5H, s)

(5) N-(2-(2-((2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素の合成

N-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素 0.97g (1.95mmol) のメタノール 20ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100mg を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、N-(2-(2-アミノ-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素 0.72g を得た。

上記粗化合物 0.64g (1.85mmol)、Boc-Phe (4-F)-OH 0.63g (2.22mmol)、およびCMPI 0.57g (2.23mmol) のTHF 18ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.93ml (6.67mmol) を加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1) に付し、標題化合物 0.79g (66%) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.70、0.75、0.85、0.95 (6H, d,  $J=5.9-6.3$  Hz)、1.2-1.4 (18H, m)、2.0-2.1 (1H, m)、2.4-2.9 (7H, m)、2.9-3.1 (2H, m)、3.8-4.0 (1H, m)、4.3-4.6 (2H, m)、5.39、5.51 (2H, brs)、5.74 (1H, d,  $J=1.3$  Hz)、5.9-6.0 (1H, m)、6.6-6.9 (2H, m)、6.9-7.1 (2H, m)、7.1-7.3 (3H, m)、7.60、7.73 (1H, brd)、9.02 (1H, s)

(6) N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素の合成

N-(2-(2-((2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)尿素 0.

75 gの塩化メチレン 6 ml 溶液に、氷冷下、TFA 6 mlを加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に付し、標題化合物 480 mg (76%)を得た。

FAB-MS: 544 (M<sup>+</sup>+1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.49, 0.73, 0.85 (6H, d, J=6.0-6.6 Hz), 1.30, 1.32 (9H, s), 2.0-2.2 (1H, m), 2.4-3.1 (9H, m), 3.7-4.1 (3H, m), 4.52, 5.48 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.6-6.8 (2H, m), 6.9-7.3 (5H, m), 7.67, 8.79 (1H, d, J=7.6-8.6 Hz), 9.01, 9.06 (1H, s)

[0118]

#### 実施例 10

N-(2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)グアニジン

(1) N-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Buエステルの合成

(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)アミン 1.46 g (4.1 mmol) のジオキサン

8 ml 溶液に氷冷下、炭酸ナトリウム 0.44 g (4.1 mmol) の水溶

液8ml、 $(\text{Boc})_2\text{O}$  0.9g (4.1mmol)を順次加え、同温度で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=2：1）に付し、標題化合物 1.7g (91%)を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.38 (9H, s)、1.42 (9H, s)、2.6-2.9 (2H, m)、3.1-3.3 (2H, m)、3.8-4.0 (1H, m)、4.7-4.8 (1H, m)、5.08 (2H, s)、6.58 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )、6.85 (1H, brd,  $J=8.9\text{Hz}$ )、7.03 (1H, brs)、7.2-7.5 (5H, m)

(2) N-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Buエステルの合成

N-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Buエステル 1.6g (3.5mmol)のメタノール 35ml溶液に、10%パラジウム炭素 160mgを加え、水素雰囲気下、室温にて1.5時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、N-(2-アミノ-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Buエステル 1.1gを得た。

上記粗化合物 1.1g (3.42mmol)、Z-N-Me-Val-OH 1.08g (4.08mmol)、およびCMPI 1.04g (4.07mmol)のTHF 35ml溶液に、氷冷下、TEA 1.7ml (12.2mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=2：1）に付し、標題化合物 1.8g (93%)を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.82 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ )、0.90 (3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ )、1.37 (9H, s)、1.42 (9H, s)

、2. 1-2. 3 (1H, m)、2. 5-2. 8 (5H, m)、3. 0-3. 3 (2H, m)、3. 9-4. 3 (2H, m)、5. 13 (2H, s)、6. 44 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6. 75 (1H, brd,  $J=7.9$  Hz)、7. 00 (1H, brs)、7. 36 (5H, s)

(3) N-(2-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Buエステルの合成

N-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Buエステル 1. 8 g (3. 16 mmol) のメタノール 35 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 180 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、N-(2-(2-(N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミド酸 t-Buエステル 1. 3 g を得た。

上記粗化合物 1. 33 g (3. 15 mmol)、Z-Phe (4-F)-OH 1. 2 g (3. 78 mmol)、およびCMP I 0. 97 g (3. 78 mmol) のTHF 35 ml 溶液に、氷冷下、TEA 1. 6 ml (11. 5 mmol) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=1：1）に付し、標題化合物 1. 48 g (53%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0. 68、0. 75、0. 91、0. 98 (6H, d,  $J=6.2-6.9$  Hz)、1. 35, 1. 37, 1. 40, 1. 42 (18H, m)、2. 1-3. 4 (10H, m)、4. 0-4. 5、4. 7-5. 1、5. 5-5. 7 (7H, m)、6. 3-7. 5 (17H, m)

(4) 2-(2-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-

フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチル-ブチリルアミノ) -3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミンの合成

N-(2-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチル-ブチリルアミノ) -3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) カルバミ

ド酸 t-Bu エステル 1.1 g の塩化メチレン 5 ml 溶液に、氷冷下、TFA 5 ml を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に付し、標題化合物 1.1 g (92%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.67, 0.76, 0.92, 0.97 (6H, d, J=6.6-6.9 Hz)、1.35, 1.37 (9H, s)、2.2-2.5 (1H, m)、2.4-3.1 (9H, m)、4.0-4.2, 4.4-4.5, 4.7-5.1, 5.5-5.6, 5.7-5.9, 6.2-6.4, 6.5-6.7, 6.8-7.4 (19H, m)

(5) N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチル-ブチリルアミノ) -3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) グアニジンの合成

2-(2-(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチル-ブチリルアミノ) -3-(3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミン 580 mg (0.91 mmol) のDMF 4.5 ml 溶液に室温で、1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩 161 mg (1.09 mmol) およびDIEA 0.19 ml (1.09 mmol) を加え、同温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル NH-DM1020 (富士シリシア化学)、展開溶媒 酢酸エチル:メタノール=100:1から10:1)に付し、N-(2-(2-(2-

(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - (4-フルオロフェニル) プロピオニル) - N-メチルアミノ) - 3-メチルーブチリルアミノ) - 3 - (3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) グアニジン 410 mg を得た。

上記化合物 410 mg のメタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 40 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて5時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル NH-DM1020 (富士シリシア化学)、展開溶媒 酢酸エチル:メタノール=5:1) に付し、標題化合物 250 mg (76%) を得た。

FAB-MS: 543 ( $M^+ + 1$ )

NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  0.47, 0.53, 0.80, 0.90 (6H, d,  $J=6.3-6.9$  Hz), 1.31, 1.37 (9H, s), 2.0-2.3 (1H, m), 2.41, 2.46, 2.57 (3H, s), 2.5-3.4 (6H, m), 3.8-4.6 (3H, m), 6.6-7.3 (7H, m)

【0119】

#### 実施例 11

N - (2 - (2 - ((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) - N-メチルアミノ) - 3-メチルーブチリルアミノ) - 3 - (3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) - N' - シアノ - N' - メチルグアニジンの合成

2 - (2 - ((2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - (4-フルオロフェニル) プロピオニル) - N-メチルアミノ) - 3-メチルーブチリルアミノ) - 3 - (3-t Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミン 500 mg (0.79 mmol) のエタノール 4 ml 溶液に室温で、ジメチル N-シアノジチオイミノカルボネート 127 mg (0.87 mmol) を加え、同温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残さに室温で40%メチルアミンメタノール溶液5 ml を加え、同温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1) に付し、N - (2 - (2 - ((2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - (4

ーフルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) -3-メチル-ブチリルアミノ) -3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -N'-シアノ-N''-メチルグアニジン 450 mg を得た。

上記化合物 450 mg のメタノール 6 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて15時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1) に付し、標題化合物 280 mg (78%) を得た。

FAB-MS: 582 ( $M^+ + 1$ )

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.62, 0.79, 0.87, 0.91 (6H, d, J=6.3-6.6 Hz), 1.37, 1.40 (9H, s), 2.1-2.4 (1H, m), 2.5-3.0 (10H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 3.6-4.4 (3H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.2 (7H, m), 8.68 (1H, d, J=6.6 Hz)

【0120】

## 実施例 12

N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミド

(1) N-(2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミドの合成

2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-tert Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミン 514 mg (0.811 mmol) の1,4-ジオキサン 8 ml 溶液に、スルファミド 156 mg (1.62 mmol) を加え、120℃で5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下に留去し、残さに水を加えてクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で

洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=20：1）に付し、標題化合物 397mg（69%）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.69, 0.85 and 0.99 (6H, d, J=6.3-6.6Hz)、1.36 and 1.37 (9H, s)、1.80-1.90 (1H, m)、2.22-2.40 (1H, m)、2.43 and 2.81 (3H, s)、2.60-3.10 (4H, m)、3.26-3.38 (1H, m)、3.70-3.80 (1H, m)、3.90-4.10 (1H, m)、4.28-4.44 (1H, m)、4.72-5.30 (3H, m)、5.03 (2H, s)、6.52-6.66 (2H, m)、6.80-7.40 (10H, m)

(2) N-(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミドの合成

N-(2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)スルファミド 332mg (0.466mmol)、10%パラジウム炭素 40mgのメタノール 5ml混合物を、室温、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、標題化合物 180mg（67%）を得た。

FAB-MS: 558 (M<sup>+</sup>+H)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.63, 0.75, 0.81 and 0.93 (6H, d, J=6.3-6.6Hz)、1.38 and 1.39 (9H, s)、2.20-3.42 (6H, m)、2.60 and 3.02 (3H, s)、3.49 (1H, s)、3.60-3.90 (2H, m)、4.30-4.44 (1H, m)、5.30-5.40 (1H

, m)、6.56-7.16 (7H, m)、8.34-8.42 (1H, m)

【0121】

### 実施例13

2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノアセタミド

(1) 2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノ酢酸エチルエステルの合成

2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルプロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミン 1.17g (1.84 mmol) のエタノール 18ml 溶液に、氷冷下、グリオキシル酸エチル 0.7ml (2.76 mmol)、酢酸 1.8ml および水素化シアノホウ素ナトリウム 173mg (2.76 mmol) を加え1時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル:塩化メチレン:=2:3:1)に付し、標題化合物 900mg (68%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): (two rotamers) δ 0.65, 0.75, 0.91 and 0.97 (6H, d, J=6.2-6.9 Hz)、1.22 and 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz)、1.35 and 1.36 (9H, s)、2.22-2.40 (1H, m)、2.42 and 2.90 (3H, s)、2.60-3.02 (5H, m)、3.22-3.46 (2H, m)、4.06-4.28 (2H, m)、4.47 (1H, d, J=12.2 Hz)、4.80-5.12 (3H, m)、5.29 (2H, s)、5.74 (1H, d, J=8.9 Hz)、6.58-7.42 (12H, m)

(2) 2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノアセタミドの合成

2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-

(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノ酢酸 エチルエステル 889mg (1.23mmol) のメタノール 24ml 溶液にアンモニア水 16ml を加え室温にて15時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1)に付し、標題化合物 600mg (70%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): (two rotamers) δ 0.65, 0.75, 0.90 and 0.96 (6H, d, J=6.0-6.6Hz), 1.36 and 1.37 (9H, s), 2.22-2.40 (1H, m), 2.47 and 2.82 (3H, s), 2.60-3.02 (4H, m), 3.24 and 3.26 (2H, s), 4.02-4.38 (2H, m), 4.76-5.08 (3H, m), 5.40-5.90 (3H, m), 6.56-7.38 (12H, m)

(3) 2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノアセタミドの合成

2-(2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル-N-メチルアミノ)-3-メチル)ブチリルアミノ)-3-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノアセタミド 595mg (0.860mmol) のメタノール 10ml 溶液に、20%水酸化パラジウム炭素 150mg を加え、室温、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残

さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール：ヘキサン＝10：1：1）に付し、標題化合物 333mg（70%）を得た。

FAB-MS: 558 ( $M^+ + H$ )

NMR ( $CDCl_3$ ): (two rotamers)  $\delta$  0.66, 0.79 and 0.92 (6H, d,  $J=6.3-6.6$  Hz), 1.36 and 1.39 (9H, s), 2.22-2.38 (1H, m), 2.63 and 2.91 (3H, s), 2.50-2.82 (4H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.58-3.88 (2H, m), 4.18-4.40 (2H, m), 5.50-5.70 (1H, m), 6.58-7.14 (8H, m)

【0122】

#### 実施例 14

N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタン  
スルホニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニ  
ノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタナミド

(1) N-Z-2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-  
1-ヒドロキシメチルエチルアミンの合成

Z-Phe(4-ベンジルオキシ-3-tBu)-OMe 5.8g (12.  
2mmol) のメタノール (100ml) - 水 (20ml) 混合溶液に、水素化  
ホウ素ナトリウム 1.5g (36.6mmol) を加え、室温にて終夜攪拌し  
た。反応液を減圧下に濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチル  
で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、  
得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：  
n-ヘキサン＝1：2）に付し、標題化合物 5.1g（94%）を得た。

(2) 3-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-2-ベン  
ジルオキシカルボニルアミノプロピルアミンの合成

N-Z-2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-1-ヒ  
ドロキシメチルエチルアミン 5.09g (11.4mmol)、トリフェニル  
ホスフィン 4.41g (17.1mmol)、およびフタルイミド 2.51

g (17.1 mmol) の THF 66 ml 溶液に、氷冷下、ジエチル アソジカルボキシレート 3.0 ml (17.1 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残さのメタノール 70 ml 溶液に、ヒドラジン 6 ml を加え、室温にて4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=10：1）に付し、標題化合物 2.45 g (49%) を得た。

(3) N-[3-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル]メタンスルホナミドの合成

3-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピルアミン 1.27 g (2.84 mmol) の塩化メチレン 29 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.6 ml (4.26 mmol) を加え、続いて塩化メタンスルホン 0.3 ml (3.69 mmol) をゆっくり加えた。30 分間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1：2）に付し、標題化合物 1.23 g (83%) を得た。

(4) 2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-3-メチルブタナミドの合成

N-[3-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピル]メタンスルホナミド 1.2 g (2.29 mmol) をメタノール 23 ml と塩化メチレン 5 ml の混合溶液に溶解させ、水酸化パラジウム-炭素 0.60 g を加え、水素雰囲気下に12 時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を濃縮することにより、粗N-[2-アミノ-3-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)プロピル]メタンスルホナミド 0.68 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.39 (s, 9H)、2.48 (dd, 1H, J=8.2, 13.9 Hz)、2.73 (dd, 1H, J=5.1, 13.3 Hz)

z)、2.94 (dd, 1H, J=7.9, 11.9 Hz)、2.96 (s, 3H)、3.10-3.22 (m, 1H)、3.24 (dd, 1H, J=3.6, 12.2 Hz)、6.60 (d, 1H, J=7.9 Hz)、6.83 (dd, 1H, J=2.0, 7.9 Hz)、7.03 (d, 1H, J=2.0 Hz)

上記粗化合物 0.66 g、Z-N-Me-Val-OH 758 mg (2.86 mmol)、およびCMPI 730 mg (2.86 mmol) のTHF 22 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.91 ml (6.59 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン：酢酸エチル：n-ヘキサン=1:3:2) に付し、標題化合物 1.08 g (90%) を得た。

(5) 2-[N-(N-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-3-メチルブタナミドの合成

2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-3-メチルブタナミド 1.0 g (1.83 mmol) のメタノール 18 ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭素 0.40 g を加え、水素雰囲気下に1.5時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を濃縮して得られた残さ 0.75 g、Z-Phe(4-F)-OH 748 mg (2.66 mmol)、およびCMPI 602 mg (2.36 mmol) のTHF 18 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.82 ml (5.44 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン：酢酸エチル：n-ヘキサン=1:3:2) に付し、標題化合物 827 mg (64%) を得た。

(6) N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-2-[N-(4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-3-メチルブタナミドの合成

2-[N-(N-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロフェニルアラニノイル)メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(メタンスルホニルアミノメチル)エチル]-3-メチルブタナミド

680mg (0.95mmol) のメタノール 10ml 溶液に、水酸化パラジウム-炭素 0.25g を加え、水素雰囲気下に1時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:濃アンモニア水=100:10:1) に付し、標題化合物 494mg (89%) を得た。

EI-MS: 578 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ): (two rotamers)  $\delta$  0.62 (d, 21/10H,  $J=6.9$ Hz)、0.75 (d, 9/10H,  $J=6.6$ Hz)、0.84 (d, 9/10H,  $J=6.6$ Hz)、0.93 (d, 21/10H,  $J=6.3$ Hz)、1.36 (s, 27/10H)、1.39 (s, 63/10H)、2.20-2.45 (m, 1H)、2.46-2.95 (m, 8H)、3.02-3.17 (m, 3H)、3.61-4.05 (m, 2H)、4.18-4.37 (m, 1H)、4.87-4.95 (m, 7/10H)、5.23-5.35 (m, 3/10H)、5.55-5.70 (m, 3/10H)、6.20-6.50 (m, 7/10H)、6.60-7.20 (m, 7H)、8.01 (d, 1H,  $J=7.6$ Hz)

[0123]

#### 実施例 15

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド

(1) 2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

Z-Phe (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OMe 2.46 g (5.19 mmol) のTHF 50 ml 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素リチウム 339 mg (15.57 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1）に付し、標題化合物 2.30 g (99%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38 (9H, s)、2.11 (1H, brs)、2.80 (2H, d, J=6.9 Hz)、3.54-3.77 (2H, m)、3.83-3.97 (1H, m)、4.88-4.97 (1H, m)、5.09 (4H, s)、6.85 (2H, d, J=8.3 Hz)、6.97 (1H, d, J=8.3, 1.8 Hz)、7.11 (1H, d, J=1.8 Hz)、7.27-7.50 (10H, m)

(2) 2-(4-ベンジルオキシ-3-t-ブチルフェニル)-1-メタンスルホニルオキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-t-ブチルフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.87 g (4.18 mmol) のピリジン 42 ml 溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド 0.36 ml (4.60 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 1.93 g (88%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38 (9H, s)、2.76-2.92 (2H, m)、2.96 (3H, s)、4.10-4.21 (2H, m)、4.21-4.32 (1H, m)、4.88-5.00 (1H, m)、5.09 (4H, s)、6.86 (1H, d, J=8.6 Hz)、6.98 (1H, brd, J=7.9 Hz)、7.11 (1H, brs)、7.30-7.48 (10H, m)

(3) 2-(4-ベンジルオキシ-3-t-ブチルフェニル)-1-シアノメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-t-ブチルフェニル)-1-メタンスルホニル

オキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.93 g (4.23 mmol) のDMSO 11 ml 溶液にシアン化カリウム 827 mg (12.7 mmol) を加え、70℃で加熱した。4時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) に付し、標題化合物 1.42 g (74%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38 (9H, s)、2.46 (1H, dd, J=16.8, 4.0 Hz)、2.74 (1H, dd, J=16.8, 4.6 Hz)、2.82 (1H, dd, J=13.8, 8.4 Hz)、2.96 (1H, dd, J=13.8, 6.5 Hz)、4.07-4.18 (1H, m)、4.89-4.98 (1H, m)、5.09 (4H, s)、6.87 (1H, d, J=8.3 Hz)、6.99 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz)、7.12 (1H, d, J=1.5 Hz)、7.36-7.47 (10H, m)

(4) 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミンの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-1-シアノメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.38 g (3.03 mmol) のDMSO 24 ml 溶液に、氷冷下、炭酸カリウム 1.59 g、30%過酸化水素水 4.0 ml を加えた。室温下2時間攪拌後、反応液に水を加え、析出結晶を濾取し、2-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-1-カルバミドメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルを得た。

上記粗化合物、20%水酸化パラジウム炭素 0.50 g、およびメタノール 30 ml の混合物を室温下、水素雰囲気下、8時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1) に付し、標題化合物 639 mg (84%) を得た。

NMR (DMSO) : δ 1.33 (9H, s)、1.96 (1H, dd, J=14.5, 8.6 Hz)、2.12 (1H, dd, J=14.5, 4.0 Hz)

)、2.37 (1H, dd,  $J=13.4, 7.4$  Hz)、2.46-2.55 (1H, m)、3.07-3.20 (1H, m)、6.68 (1H, d,  $J=8.2$  Hz)、6.73 (1H, brs)、6.79 (1H, brd,  $J=8.2$  Hz)、7.40 (1H, brs)、9.05 (1H, s)

(5) 2-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ-3-メチル酸酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミドの合成

Z-N-Me-Val-OH 736mg (2.78mmol)、2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミン 579mg (2.32mmol)、およびCMP I 710mg (2.78mmol)のTHF 23ml溶液に、氷冷下、TEA 0.77mlを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル)に付し、標題化合物 1.09g (95%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.78-0.90 (6H, m)、1.37 (9H, s)、2.14-2.80 (5H, m)、2.72 (3H, s)、3.92-4.04 (1H, m)、4.32-4.48 (1H, m)、5.04, 5.15 (2H, brs)、5.27-5.37 (1H, m)、5.78, 6.03 (1H, brs)、6.38-6.82 (3H, m)、7.04 (1H, brs)、7.30-7.41 (5H, m)。

(6) 3-メチル-2-メチルアミノ酸酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミドの合成

2-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ-3-メチル酸酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド 1.04g (2.09mmol)のメタノール 20ml溶液に、10%パラジウム炭素 100mgを加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1)

に付し、標題化合物 0.67 g (88%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.68 (3H, d, J=6.9 Hz)、0.83 (3H, d, J=6.9 Hz)、1.38 (9H, s)、1.82-1.97 (1H, m)、2.27 (3H, s)、2.45 (1H, dd, J=15.8, 7.3 Hz)、2.68 (1H, d, J=4.6 Hz)、2.78-2.91 (2H, m)、4.41-4.56 (1H, m)、5.30 (1H, brs)、5.58 (1H, brs)、6.34 (1H, brs)、6.62 (1H, d, J=8.0 Hz)、6.92 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz)、7.04 (1H, d, J=2.0 Hz)、7.63 (1H, brd, J=8.9 Hz)

(7) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミドの合成

Z-Phe (4-F)-OH 650 mg (2.05 mmol)、3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド 0.62 g (1.71 mmol)、および CMP I 524 mg (2.05 mmol) の THF 17 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.57 ml (4.10 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル) に付し、2-((2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-カルバミドメチルエチルアミド 1.05 g (93%) を得た。

上記化合物 1.16 g (1.75 mmol)、10%パラジウム炭素 120 mg のメタノール 18 ml 混合物を、室温、水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1) に付し、標題化合物 761 mg (

82%)を得た。

EI-MS: 528 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.67, 0.80, 0.90, 0.92 (6H, d,  $J=6.3-6.9$  Hz)、1.37, 1.39 (9H, s)、2.21-3.22 (6H, m)、2.61, 2.89 (3H, s)、3.59-3.88, 4.34-4.48 (3H, m)、5.33, 5.42 (1H, brs)、5.90, 6.07 (1H, brs)、6.56-7.18 (7H, m)、8.71 (1H, brd,  $J=8.3$  Hz)

【0124】

#### 実施例 16

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド

(1) 2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-トルエンスルホニルオキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-ヒドロキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 2.07 g (4.63 mmol) のピリジン 46 ml 溶液に、氷冷下、トルエンスルホニルクロリド 6.79 g (35.6 mmol) を加えた。6.5 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) に付し、標題化合物 2.46 g (88%) を得た。

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.36 (9H, s)、2.42 (3H, s)、2.72-2.86 (2H, m)、3.92-4.09 (3H, m)、4.84-4.95 (1H, m)、5.04 (2H, s)、5.07 (2H, s)、6.79 (1H, d,  $J=8.0$  Hz)、6.87 (1H, brd,  $J=8.0$  Hz)、7.06 (1H, brs)、7.26-7.48 (12H, m)、7.76 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)

(2) 2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルチオメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-トルエンスルホン  
 オキシメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 2.4 g (3.99 mmol) のエタノール 40 ml 溶液にナトリウムメタンチオラート 560 mg (7.99 mmol) のメタノール 4 ml 溶液を加え、40℃で3時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) に付し、標題化合物 1.63 g (86%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38 (9H, s)、2.12 (3H, s)、2.61 (2H, d, J=5.6 Hz)、2.85 (2H, d, J=6.3 Hz)、3.99-4.12 (1H, m)、4.80-4.91 (1H, m)、5.09 (4H, s)、6.85 (1H, d, J=8.3 Hz)、6.96 (1H, brd, J=7.6 Hz)、7.11 (1H, brs)、7.27-7.50 (10H, m)

(3) 2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-メタンスルホン  
 メチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルチオメチル  
 エチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.54 g (3.23 mmol) の THF 75 ml と水 25 ml の溶液に、室温下、オキソソ 5.91 g (6.46 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し、標題化合物 1.59 g (97%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38 (9H, s)、2.88 (3H, brs)、3.00 (2H, brd, J=6.9 Hz)、3.17 (1H, dd, J=

14.8, 4.6 Hz)、4.19-4.30 (1H, m)、4.35-4.47 (1H, m)、5.07-5.18 (1H, m)、5.09 (2H, s)、5.10 (2H, s)、6.85 (1H, d,  $J=8.5$  Hz)、6.97 (1H, dd,  $J=8.5, 1.7$  Hz)、7.10 (1H, br s)、7.28-7.49 (10H, m)

(4) 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミンの合成

2-(4-ベンジルオキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.0 g (1.96 mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.08 gのメタノール 16 ml混合物を室温下、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1)に付し、標題化合物 0.56 g (99%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.40 (9H, s)、2.64 (1H, dd,  $J=13.7, 7.9$  Hz)、2.73 (1H, dd,  $J=13.7, 5.9$  Hz)、2.93-3.03 (1H, m)、2.98 (3H, s)、3.13 (1H, dd,  $J=14.2, 2.0$ )、3.61-3.74 (1H, m)、6.62 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.88 (1H, dd,  $J=7.9, 2.0$ )、7.05 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)

(5) 2-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミドの合成

Z-N-Me-Val-OH 518 mg (1.96 mmol)、2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミン 0.47 g (1.63 mmol)、およびCMP I 500 mg (1.96 mmol)のTHF 16 ml溶液に、氷冷下、TEA 0.55 mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した

後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒  $n$ -ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、標題化合物 0.70 g (81%) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.83 (3H, d,  $J=6.6$  Hz)、0.89 (3H, d,  $J=6.3$  Hz)、1.38 (9H, s)、2.14-2.33 (1H, m)、2.64-2.97 (2H, m)、2.74 (3H, s)、2.91 (3H, s)、3.13 (1H, dd,  $J=14.6, 4.6$ )、3.29 (1H, dd,  $J=14.6, 6.9$ )、3.94 (1H, d,  $J=11.2$ )、4.43-4.57 (1H, m)、4.79 (1H, brs)、5.14 (2H, s)、6.40-6.84 (3H, m)、7.06 (1H, brs)、7.37 (5H, brs)。

(6) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)- $N$ -メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3- $t$ -ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミドの合成

2-(ベンジルオキシカルボニル)メチルアミノ-3-メチル酪酸 2-(3- $t$ -ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド 0.65 g (1.22 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 130 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて30分間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮した。得られた残さと、Z-Phe(4-F)-OH 465 mg (1.47 mmol)、およびCMP I 375 mg (1.47 mmol) のTHF 15 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.41 ml (2.93 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒  $n$ -ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、2-((2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)- $N$ -メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3- $t$ -ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メタンスルホニルメチルエチルアミド 484 mg (57%) を得た。

上記化合物 424 mg (0.609 mmol)、10%パラジウム炭素 43 mg のメタノール 6 ml 混合物を、室温、水素雰囲気下、2時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール = 15 : 1）に付し、標題化合物 239 mg (70%) を得た。

EI-MS: 563 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.65, 0.78, 0.91, 0.93 (6H, d,  $J=6.6-7.3$  Hz), 1.38, 1.39 (9H, s), 2.22-2.40 (1H, m), 2.46-3.40 (6H, m), 2.66 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.60-3.83 (1H, m), 3.87, 4.26 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 4.38-4.67 (1H, m), 6.57-7.17, 8.88 (8H, m)

[0125]

#### 実施例 17

2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール

##### (1) 3-tBu-チロシノールの合成

Z-3-tBu-チロシノール 8.2 g (23 mmol) のメタノール 250 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 800 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて10時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、標題化合物 5.1 g (99%) を得た。

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.40 (9H, s), 2.45 (1H, dd,  $J=8.6, 13.5$  Hz), 2.71 (1H, dd, 5.3, 13.5 Hz), 3.0-3.2 (1H, m), 3.38 (1H, dd,  $J=7.6, 10.5$  Hz), 3.65 (1H, dd,  $J=3.6, 10.5$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.88 (1H, dd,  $J=2.0, 7.9$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)

##### (2) (2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル

ーブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパノールの合成

3 - t Bu - チロシノール 1 g (4.48 mmol)、Z - N - Me - Val - OH 1.43 g (5.4 mmol)、および CMPI 1.38 g (5.4 mmol) の THF 45 ml 溶液に、氷冷下、TEA 2.2 ml (15.8 mmol) を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、標題化合物 1.9 g (90%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.84 (3H, d, J = 6.6 Hz)、0.92 (3H, d, J = 6.3 Hz)、2.1 - 2.3 (1H, m)、2.5 - 2.8 (5H, m)、3.5 - 3.7 (2H, m)、3.9 - 4.2 (2H, m)、5.13 (2H, s)、6.2 - 6.4 (1H, m)、6.45 (1H, d, J = 7.6 Hz)、6.80 (1H, brd, J = 7.6 Hz)、7.05 (1H, brs)、7.36 (5H, s)

(3) 2 - (2 - ((2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - フロロフェニル) プロピオニル) - N - メチルアミノ) - 3 - メチルーブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパノールの合成

(2 - (ベンジルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) - 3 - メチルーブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパノール 1.9 g (4 mmol) のメタノール 40 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 190 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、(2 - (N - メチルアミノ) - 3 - メチルーブチリルアミノ) - 3 - (3 - t Bu - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパノール 1.4 g を得た。

上記粗化合物 1.4 g、Boc - Phe (4 - F) - OH 1.4 g (4.94 mmol)、および CMPI 1.3 g (5.09 mmol) の THF 40 ml 溶液に、氷冷下、TEA 2 ml (14.3 mmol) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食

塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、標題化合物 1.9 g (78%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.77、0.92、1.02 (6H, d)、1.2-1.5 (18H, m)、2.2-3.1 (8H, m)、3.5-3.8 (2H, m)、4.0-4.3、4.4-4.5、4.7-4.9、5.2-5.4 (2H, m)、6.3-7.5 (8H, m)

(4) 2-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール の合成

2-(2-((2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール 0.5 g の塩化メチレン 2 ml 溶液に、氷冷下、TFA 2 ml を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：1：0.1）に付し、標題化合物 250 mg (60%) を得た。

EI-MS: 501 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.68、0.79、0.93 (6H, d, J=6.3-6.9 Hz)、1.36、1.39 (9H, s)、2.2-2.4 (1H, s)、2.5-3.2 (4H, m)、2.68、2.84 (3H, s)、3.5-3.9 (3H, m)、3.89、4.43 (1H, d, J=10.9 Hz)、4.0-4.4 (1H, m)、6.5-7.1 (7H, m)、6.58、8.41 (1H, d, J=6.9-7.6 Hz)

【0126】

#### 実施例 18

(2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)

—3—メチル—ブチリルアミノ)—3—(3—*t*Bu—4—ヒドロキシフェニル)  
プロピル)メチルスルホン

(1) (2—(2—(ベンジルオキシカルボニルアミノ)—3—メチル—ブチ  
リルアミノ)—3—(3—*t*Bu—4—ヒドロキシフェニル)プロピル)メチル  
スルホンの合成

(2—(ベンジルオキシカルボニルアミノ)—3—(3—*t*Bu—4—ヒドロ  
キシフェニル)プロピル)メチルスルホン 797mg (1.56mmol) の  
メタノール 15ml 溶液に、10%水酸化パラジウム 80mg を加え、水素  
雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、(2—  
アミノ—3—(3—*t*Bu—4—ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホ  
ン 400mg (90%) を得た。

上記粗化合物 400mg (1.4mmol)、Z-Val-OH 528m  
g (2.1mmol)、およびCMPI 539mg (2.1mmol) のTH  
F 10ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.58ml (4.2mmol) を加え  
、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層  
を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得  
られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸  
エチル=1:1)に付し、標題化合物 504mg (69%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.79 (3H, d, J=6.9Hz)、0.91  
(3H, d, J=6.6Hz)、1.38 (9H, s)、2.0—2.2 (1H  
, m)、2.89 (3H, s)、2.97 (2H, d, J=6.9Hz)、3.  
1—3.4 (2H, m)、3.94 (1H, dd, J=5.6, 7.9Hz)、  
4.4—4.6 (1H, m)、5.10 (2H, s)、5.1—5.2 (1H,  
m)、5.35 (1H, brs)、6.59 (1H, d, J=8.3Hz)、6  
.5—6.7 (1H, m)、6.88 (1H, brd, J=8.3Hz)、7.  
05 (1H, brs)、7.34 (5H, s)

(2) (1—ホルミル—2—(4—フルオロフェニル)エチル)カルバミド酸  
*t*Buエステルの合成

Boc-Phe(4-F)-OH 1g (3.53mmol) およびO, N-

ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 0.38 g (3.9 mmol) の塩化メチレン 17 ml 溶液に、氷冷下、TEA 1.1 ml (7.9 mmol) および BOP 1.64 g (3.7 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=1：1）に付し、N-メトキシ-N-メチル-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミド 1.08 g (94%) を得た。

上記化合物 1 g (3.07 mmol) のエーテル 30 ml 溶液に -10℃ にて水素化アルミニウムリチウム 120 mg (3.16 mmol) を加え、同温度で 10 分間攪拌した。反応混合物に同温度で硫酸水素カリウム 630 mg (4.63 mmol) の 15 ml 水溶液を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=2：1）に付し、標題化合物 0.8 g (98%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.44 (9H, s)、3.0-3.2 (2H, m)、4.3-4.5 (1H, m)、5.02 (1H, brs)、7.00 (2H, t, J=8.6 Hz)、7.13 (2H, dd, J=5.4, 8.6 Hz)、9.63 (1H, s)

(3) (2-(2-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホンの合成

(2-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホン 500 mg (0.96 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、10% パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 12 時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、(2-(2-アミノ-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-*t*Bu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホン 330 mg を得た。

上記粗化合物 330 mg (0.86 mmol) および (1-ホルミル-2-(4-フルオロフェニル)エチル)カルバミド酸 tBuエステル 275 mg (1.03 mmol) のメタノール 8 ml 溶液に氷冷下、酢酸 0.07 ml (1.22 mmol) および水素化シアノホウ素ナトリウム 85 mg (1.29 mmol) を順次加え、室温で30分間攪拌した。塩化メチレンを加え、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=40:1:0.1) に付し、標題化合物 520 mg (95%) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.68 (3H, d,  $J=5.6$  Hz)、0.85 (3H, d,  $J=6.9$  Hz)、1.38 (9H, s)、1.41 (9H, s)、1.9-2.1 (1H, m)、2.4-2.9 (5H, m)、2.9-3.1 (2H, m)、2.99 (3H, s)、3.1-3.3 (2H, m)、3.8-4.0 (1H, m)、4.47 (1H, d,  $J=8.9$  Hz)、4.5-4.8 (1H, m)、5.56 (1H, br s)、6.64 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.9-7.2 (6H, m)、7.7-7.9 (1H, m)

(4) (2-(2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホンの合成

(2-(2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-3-(3-tBu-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)メチルスルホン 520 mg の塩化メチレン 2 ml 溶液に、氷冷下、TFA 2 ml を加え、室温で30分間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残さに塩化メチレンを加え、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1) に付し、標題化合物 400 mg (91%) を得た。

EI-MS: 535 ( $\text{M}^+$ )

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.75 (3H, d, J=6.9 Hz)、0.89 (3H, d, J=6.9 Hz)、1.39 (9H, s)、2.0-2.1 (1H, m)、2.3-2.5 (2H, m)、2.53 (1H, dd, J=3.6, 11.6 Hz)、2.72 (1H, dd, J=4.6, 13.2 Hz)、2.80 (1H, d, J=4.6 Hz)、2.8-3.1 (5H, m)、3.19 (2H, d, J=5.9 Hz)、4.5-4.7 (1H, m)、6.62 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.93 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz)、6.99 (2H, t, J=8.8 Hz)、7.0-7.2 (3H, m)、7.80 (1H, d, J=8.6 Hz)

【0127】

#### 実施例19

2-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン

(1) 3-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニトリルの合成

Z-Phe (4-ベンジルオキシ-3-tBu)-NH<sub>2</sub> 4.6 g (10 mmol) の THF 20 ml 溶液に、氷冷下、ピリジン 1.6 ml (20 mmol) と無水トリフルオロ酢酸 1.55 ml (11 mmol) を加え、室温にて4.5日間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) に付し、標題化合物 3.35 g (99%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.37 (9H, s)、3.0 (2H, m)、4.85 (1H, m)、5.03 (1H, brd)、5.10 (2H, s)、5.14 (2H, s)、6.69 (1H, d, J=8.58 Hz)、7.05 (1H, d, J=8.58 Hz)、7.2 (1H, s)、7.3-7.5 (10H, m)

(2) 2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル]-6-メチル-4-ピリミジノンの合成

3-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニトリル 3.48 g (7.85 mmol) を飽和塩酸/エタノール溶液 50 ml の溶液とし、室温にて1.5日間攪拌した。減圧下に濃縮し、得られた残さをエタノール 70 ml に溶解して、氷冷下、アンモニアガスを吹き込んだ後、室温にて17時間攪拌した。減圧下に濃縮し、得られた残さのメタノール 50 ml 溶液にアセト酢酸メチル 0.640 ml および水酸化カリウム 562 mg を加え、室温にて4.5日間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1）に付し、標題化合物 1.76 g (67%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.39 (9H, s)、2.25 (3H, s)、3.09 (2H, brd)、4.89 (1H, brd)、5.03 (2H, s)、5.07 (2H, s)、5.80 (1H, brd)、6.14 (1H, s)、6.79 (1H, d, J=8.24 Hz)、6.92 (1H, d, J=8.24 Hz) 6.96 (1H, s)、7.25-7.43 (10H, m)

(3) 2-[1-アミノ-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メチル-4-ピリミジノンの合成

2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル]-6-メチル-4-ピリミジノン 1.76 g (3.35 mmol) および20%水酸化パラジウム炭素 0.15 g のメタノール 30 ml 懸濁液を、水素雰囲気下、16時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=10：1）に付し、標題化合物 824 mg (82%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.37 (9H, s)、2.32 (3H, s)、2.74 (1H, brd)、3.15 (1H, brd)、4.09 (1H, m)、6.16 (1H, s)、6.59 (1H, d, J=7.92 Hz)、6.83 (1H, d, J=7.92 Hz) 6.99 (1H, s)。

(4) 2-(1-(2-(ベンジルオキシカルボニルメチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノンの合成

Z-N-Me-Val-OH 678mg (2.55mmol)、2-[1-アミノ-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メチル-4-ピリミジノン 700mg (2.32mmol)、およびCMP I

653mg (2.55mmol)のTHF 20ml溶液に、氷冷下、TEA 0.97mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 0.77g (61%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.79-0.90 (6H, m)、1.30 (9H, m)、2.2 (4H, m)、2.8-3.1 (5H, m)、4.3 (1H, d, J=7.3)、4.97 (1H, m)、5.1-5.25 (3H, m)、6.18 (1H, d, J=8.58)、6.41 (1H, d, J=8.58Hz)、6.5-6.85 (2H, m)、7.3 (5H, m)

(5) 2-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メチル-2-メチルアミノブチルアミノ)エチル]-6-メチル-4-ピリミジノンの合成

2-(1-(2-(ベンジルオキシカルボニルメチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン 0.71g (1.294mmol)、20%水酸化パラジウム炭素 0.15g、メタノール 20mlの混合物を、水素雰囲気下、4時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=15：1）に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(A)：296mg (38%)および (B)：77mg (9.4%)を得た。

(A)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.72 (3H, d, J=6.93Hz)、0.83 (3H, d, J=6.93Hz)、1.34 (9H, s)、1.94 (1H, m)、2.28 (6H, s)、2.77 (1H, d, J=4.62Hz)、3.11 (2H, m)、5.04 (1H, d, J=7.59Hz)、6.14 (1H, s)、6.61 (1H, d, J=7.92Hz)、6.81 (1H, dd, J=7.92Hz)、6.99 (1H, s)、7.84 (1H, d, J=6.92Hz)

(B)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.84 (3H, d, J=6.93Hz)、0.89 (3H, d, J=6.93Hz)、1.33 (9H, s)、2.00 (1H, m)、2.14 (3H, s)、2.18 (3H, s)、2.78 (1H, d, J=4.95Hz)、3.11 (2H, m)、5.10 (1H, d, J=6.60Hz)、6.14 (1H, s)、6.63 (1H, d, J=7.92)、6.75 (1H, dd, J=7.92)、6.97 (1H, s)、7.81 (1H, d, J=7.26Hz)

(6) 2-(1-(2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (A) の合成

Boc-Phe (4-F)-OH 200mg (0.707mmol)、2-[2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メチル-2-メチルアミノブチルアミノ)エチル]-6-メチル-4-ピリミジノン (A) 244mg (0.589mmol)、および CMPI 180mg (0.706mmol) の THF 8ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.25ml (4.7mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 Acetone : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物 0.

33 g (82%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.75, 0.80, and 0.98 (6H (14% rotamers), d, J=6.6, 6.9 Hz), 1.34 and 1.38 (9H, s), 1.4 (9H, s), 2.10 (1H, m), 2.3 and 2.4 (3H, s), 2.7 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.04 (2H, d, J=7.01), 4.58 and 4.12 (1H, d, J=9.6), 4.75 (1H, m), 5.05 (1H, m), 4.83 and 5.2 (1H, brd), 5.45 and 5.6 (1H, dd, J=7.4), 6.2 (1H, s), 6.6 (1H, m), 6.77 (1H, m), 7.0 (5H, m)。

(7) 2-(1-(2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (B) の合成

Boc-Phe (4-F)-OH 63 mg (0.222 mmol), 2-[2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メチル-2-メチルアミノブチルアミノ)エチル]-6-メチル-4-ピリミジノン (B) 77 mg (0.185 mmol), および CMPI 57 mg (0.222 mmol) の THF 5 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.08 ml (0.573 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 Acetone:n-ヘキサン=1:2) に付し、標題化合物 0.098 g (74%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.78 (6H, brd), 1.30 (9H, s), 1.4 (9H, s), 1.8 (2H, brd), 2.25 (3H, brd), 2.8 and 3.20 (7H, brd), 4.1 (2H, m), 4.4 and 4.5 (1H, d, brd, J=9.89), 4.7 and 5.17 (1H, brd), 5.3 and 5.58 (1H

, d, J=9.89)、6.0 and 6.17 (1H, s)、6.6 (1H, brd)、6.7-7.2 (8H, m)。

(8) 2-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (A) の合成

2-(1-(2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (A) 279mg の塩化メチレン 8ml 溶液に氷冷下、TFA 1.3ml を加えた。室温下、1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=15:1) に付し、標題化合物 225mg (95%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): (two rotamers) δ 0.7, and 0.8 (6H (50% rotamers), dd, J=6.6 and 6.59)、1.29 (9H, s)、2.14 and 2.275 (3H, s)、2.1-2.2 (1H, m)、2.67 and 2.78 (3H, s)、2.6-2.8 (2H, m)、3.07 (2H, m)、3.7-3.83 (1H, m)、4.15 and 4.62 (1H, d, J=9.87)、4.98 and 5.18 (1H, dd, J=6.5 and 7.6)、6.02 and 6.11 (1H, s)、6.55 and 6.8 (2H, m)、6.92 (1H, d, J=6.92)、6.93-7.15 (4H, m)。

(9) 2-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン (B) の合成

2-(1-(2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ)

-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-4-ピリミジノン(B) 93mgの塩化メチレン 5ml溶液に氷冷下、TFA 1mlを加えた。室温下、1.5時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=15:1)に付し、標題化合物 70mg (91.8%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.68, 0.78 and 0.86 (6H (50% rotamers), dd, J=6.6 and 6.27), 1.3 and 1.32 (9H, s), 2.21 and 2.23 (3H, s), 2.2-2.4 (1H, brd), 2.6 and 2.8 (1H, m), 2.71-2.91 (3H, s), 3.00 (3H, m), 3.77 and 3.9 (1H, m), 3.97 and 4.52 (1H, d, J=9.37 Hz), 4.97 and 5.18 (1H, m), 6.12 (1H, d, J=3.3), 6.5-7.2 (8H, m)

【0128】

#### 実施例20

5-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

##### (1) Z-Tyr (3-tBu) -Hの合成

Z-Tyr (3-tBu) -OMe 3.30g (8.57mmol)のTHF 200ml溶液に、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mトルエン溶液) 42.9ml (42.9mmol)を15分かけて滴下した。1時間攪拌後、メタノールおよび飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、標題化合物 2.18g (72%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.37 (9H, s), 3.00-3.14 (2

H, m)、4.40-4.52 (1H, m)、4.89 (1H, brs)、5.12 (2H, s)、5.22-5.32 (1H, m)、6.57 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )、6.82 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )、7.00 (1H, s)、7.30-7.42 (5H, m)、9.64 (1H, s)

(2) 5-(1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

Z-Tyr (3-tBu)-H 2.18 g (6.14 mmol) のエタノール 25 ml 溶液に、シアン化カリウム 480 mg (7.37 mmol)、30%炭酸アンモニウム 1.77 g (18.4 mmol) および水 25 ml を加え、60℃で8時間攪拌した。放冷後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)に付し、標題化合物 1.38 g (53%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.37 (9H, s)、2.90-3.00 (2H, m)、3.10-3.22 (1H, m)、4.27 (1H, brs)、5.06 (2H, s)、5.02-5.12 (1H, m)、6.07 (1H, brs)、6.57 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )、6.88 (1H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$ )、7.10 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )、7.22-7.40 (5H, m)

(3) 5-(1-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

5-(1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン 543 mg (1.28 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 55 mg を加え、室温、水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをTHF

13 ml 溶液とし、氷冷下、Z-N-Me-Val-OH 509 mg (1.92 mmol)、CMP I 491 mg (1.92 mmol)、およびTEA 0.535 ml (3.84 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）に付し、  
 標題化合物 365 mg (53%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.79 and 0.85 (6H, d, J=6.6 Hz)、2.14-2.26 (1H, m)、2.60 (3H, s)、2.70-2.92 (2H, m)、3.89 (1H, d, J=10.8 Hz)、4.27 (1H, brs)、4.62-4.74 (2H, m)、5.14 (2H, s)、6.28 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.56-7.10 (3H, m)、7.30-7.42 (5H, m)

(4) 5-(1-(3-メチル-2-メチルアミノブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(1-(2-(ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチルブチルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン 363 mg (0.675 mmol)のメタノール 10 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 50 mgを加え、室温、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 261 mg (96%)を得た。

EI-MS: 404 (M<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.79 and 0.82 (6H, d, J=6.3-6.6 Hz)、1.31 (9H, s)、1.90 (3H, s)、2.74-2.84 (2H, m)、4.02-4.14 (1H, m)、4.17 (1H, brs)、4.38-4.48 (1H, m)、6.64 (1H, d, J=8.2 Hz)、6.82 (1H, d, J=8.2 Hz)、6.99 (1H, s)、7.85 (1H, brs)

(5) 5-(1-(2-((2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(1-(3-メチル-2-メチルアミノブチリルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン 254 mg (0.629 mmol) の THF 6 ml 溶液に、氷冷下、Z-Phe (4-F)-OH 239 mg (0.755 mmol)、CMP I 193 mg (0.755 mmol)、および TEA 0.219 ml (1.57 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付し、標題化合物 168 mg (38%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.62, 0.71, 0.94 and 0.98 (6H, d, J=6.0-6.6 Hz), 1.34 and 1.37 (9H, s), 2.26 and 2.92 (3H, s), 2.24-2.42 (1H, m), 2.64-3.12 (4H, m), 3.84-4.32 (2H, m), 4.50-4.82 (2H, m), 5.02-5.12 (2H, m), 5.20-5.64 (1H, m), 6.21 (1H, brs), 6.31 (1H, brs), 6.50-6.60 (2H, m), 6.86-7.14 (5H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 7.50-8.00 (1H, m)

(6) 5-(1-(2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ)-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)エチル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

5-(1-(2-((2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-メチルアミノ)-3-メチルブチリル

アミノ) - 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン 157mg (0.223mmol) のメタノール 5ml 溶液に、10%パラジウム炭素 50mg を加え、室温、水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブTLC (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1) に付し、標題化合物 83.0mg (65%) を得た。

FAB-MS: 570 ( $M^+ + H$ )

NMR (DMSO- $d_6$ ): (two rotamers)  $\delta$  0.48-0.84 (6H, m)、1.28, 1.32 and 1.33 (9H, s) 2.00-2.12 (1H, m)、2.28, 2.42 and 2.62 (3H, s)、2.40-3.10 (4H, m)、3.82-4.08 (2H, m)、4.24-4.50 (2H, m)、6.58-6.30 (7H, m)、7.66-8.30 (2H, m)、8.92-9.24 (2H, m)

【0129】

#### 実施例 21

2 - ((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) - 3-メチル酪酸 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルアミド

(1) 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルカルバミン酸 ベンジルエステルの合成  
Z-Tyr (3-tBu) -OMe 4.0g (10.39mmol) のエタノール 100ml 溶液に、室温下、ヒドラジン1水和物 6.4ml (103.9mmol) を加えた。終夜攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さに、室温下、オルトギ酸エチル 100ml、p-トルエンスルホン酸1水和物 198mg (1.04mmol) を加えた。1.5時間攪拌した後、1N HCl 100ml を加えた。20分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付し、標題化合物 1.34 g (33%) を得た。。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.32 (9H, s)、3.19 (2H, brs)、5.02 (1H, brs)、5.05-5.16 (2H, m)、5.35 (2H, brs)、6.53 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.75 (1H, d, J=7.9, 2.0 Hz)、6.85 (1H, d, J=2.0 Hz)、8.34 (1H, s)

(2) 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルアミンの合成

2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルカルバミン酸 ベンジルエステル 1.25 g (3.16 mmol) のメタノール 30 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 130 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて1日攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、標題化合物 0.80 g (97%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36 (9H, s)、3.02 (1H, dd, J=13.8, 7.9 Hz)、3.18 (1H, dd, J=13.8, 5.6 Hz)、4.47 (1H, dd, J=7.9, 5.6 Hz)、6.57 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.84 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz)、6.97 (1H, d, J=2.0 Hz)、8.40 (1H, s)

(3) 3-メチル-2-メチルアミノ酸酸 2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルアミドの合成

Z-N-Me-Val-OH 914 mg (3.45 mmol)、2-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチルアミン 0.75 g (2.87 mmol)、およびCMP I 881 mg (3.45 mmol) のTHF 30 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.96 ml を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:1）に付し、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル酸酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミド 1.28 g (88%) を得た。

上記化合物 1.23 g のメタノール 24 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 120 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100:10:1）に付し、標題化合物 0.87 g (96%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.70 (3H, d,  $J=6.9$  Hz)、0.85 (3H, d,  $J=6.9$  Hz)、1.35 (9H, s)、1.88-2.03 (1H, m)、2.34 (3H, s)、2.77 (1H, d,  $J=4.6$  Hz)、3.12 (1H, dd,  $J=14.0, 8.4$  Hz)、3.28 (1H, dd,  $J=14.0, 5.9$  Hz)、5.45 (1H, brs)、5.61-5.71 (1H, m)、6.58 (1H, d,  $J=8.0$  Hz)、6.68 (1H, d,  $J=8.0, 2.0$  Hz)、6.96 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)、7.84 (1H, brd,  $J=8.9$  Hz)、8.35 (1H, s)

(4) 2-(2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-*N*-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

Z-Phe (4-F)-OH 835 mg (2.63 mmol)、3-メチル-2-メチルアミノ酸酸 2-(3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチルアミド 0.82 g (2.19 mmol)、およびCMP I 672 mg (2.63 mmol) のTHF 22 ml 溶液に、氷冷下、TEA 0.74 ml (5.26 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層

を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒  $n$ -ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、2-（2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル）アミノ-N, 3-ジメチル酪酸 1-（1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-2-（3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）エチルアミド 1.31 g (89%) を得た。

上記化合物 1.31 g (1.95 mmol)、10%パラジウム炭素 130 mg のメタノール 250 ml 混合物を、室温、水素雰囲気下、4 時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝100：10：1）に付し、標題化合物 752 mg (72%) を得た。

EI-MS: 539 ( $M^+$ )

NMR ( $CDCl_3$ ): (two rotamer)  $\delta$  0.75, 0.78, 0.89, 0.92 (6H, d,  $J=6.3-6.6$  Hz)、1.29, 1.34 (9H, s)、2.24-2.45 (1H, m)、2.50-2.85 (2H, m)、2.82 (3H, s)、3.04-3.20 (3H, m)、3.52-3.60, 3.72-3.85 (1H, m)、3.99, 4.43 (1H, d,  $J=10.9$  Hz)、5.42-5.53, 5.64-5.73 (1H, m)、6.42-7.18 (7H, m)、8.33, 8.42 (1H, s)、9.62 (1H, brd,  $J=9.2$  Hz)

【0130】

## 実施例 22

2-（（2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル）-N-メチルアミノ）-3-メチル酪酸 2-（3-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）-1-（1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）エチルアミド

(1) N-Me-Val-Tyr (3-*t*Bu)- $NH_2$  の合成

Tyr (3-*t*Bu)- $OCH_3$  1.5 g (5.97 mmol) の MeOH

10 ml 溶液に、アンモニア水 10 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。減

圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=10：1）に付し、Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub> 1.4 g (99%)を得た。

このTyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub> 1 g (4.23 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 1.23 g (4.63 mmol)、およびCMP I 1.2 g (4.69 mmol)のTHF 20 ml溶液に、氷冷下、TEA 1.8 mlを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、Z-N-Me-Val-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub> 1.7 g (83%)を得た。

このZ-N-Me-Val-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub> 1.7 g、20%水酸化パラジウム炭素 0.15 g、およびメタノール 30 ml混合物を室温下、水素雰囲気下、1時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール=10：1）に付し、標題化合物 1.07 g (88%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.67 (3H, d, J=6.27)、0.80 (3H, d, J=6.6)、1.35 (9H, s)、1.91 (1H, m)、2.25 (3H, s)、2.76 (1H, d, J=4.62)、3.00 (2H, m)、4.75 (1H, q, J=6.6)、6.13 (1H, s)、6.55 (1H, s)、6.66 (1H, d, J=7.92)、6.89 (1H, d, J=7.59)、7.02 (1H, s)、7.84 (1H, d, J=7.91)

(2) Boc-Phe (4-F)-N-Me-Val-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe (4-F)-OH 890 mg (3.14 mmol)、N-Me-Val-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub> 1 g (2.86 mmol)、およびCMP I 804 mg (3.15 mmol)のTHF 20 ml溶液に、氷冷下、TEA 1.2 ml (7.16 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 Acetone : n-ヘキサン = 1 : 2）に付し、Boc-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 1.5 g (85%) を得た。

(3) 2-((2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチルアミドの合成

Boc-Phe (4-F) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 600 mg (0.976 mmol) およびN, N-ジメチルアセトアミド 0.2 ml (1.5 mmol) のジオキサン 3 ml 溶液を室温にて、1時間攪拌した後、水酸化ナトリウム 108 mg とヒドロキシアミン塩酸塩 190 mg の酢酸/水 (7 ml / 3 ml) 溶液を加えた。室温にて10分間攪拌した後、水を加え、濾別した沈澱物の酢酸/ジオキサン (10 ml / 10 ml) 溶液を60℃にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1）に付し、標題化合物 474 mg (76%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers) δ 0.76、0.8、0.86 and 0.98 (6H (40% rotamers), d, J = 6.59, 6.93, 6.27, 6.26)、1.28 and 1.32 (9H, s)、1.25 and 1.37 (9H, s)、2.15 (1H, m)、2.35 and 2.2.92 (3H, s)、2.9 (3H, m)、3.15 (1H, d, J = 6.93)、4.12 and 4.49 (1H, d, J = 6.92)、4.9 (1H, m)、5.5 (2H, m)、6.65 (1H, brd)、6.9-7.2 (7H, m)、8.37 (1H, brd)

(4) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシ

フェニル) - 1 - (1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチルアミドの合成

2 - ( (2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) - 3-メチル酪酸 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチルアミド 440 mg の塩化メチレン 5 ml 溶液に氷冷下、TFA

1 ml を加えた。室温下、1 時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン: メタノール=15:1) に付し、標題化合物 370 mg (99%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (two rotamers)  $\delta$  0.75 and 0.87 (6H (35% rotamers), d, dd, J=6.59, 6.92), 1.27 (9H, s), 2.17 (1H, m), 2.77 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.1 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=10.89), 5.7 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=5.94), 6.9 (1H, brd), 8.35 (1H, s), 9.5 (1H, d, J=8.91), 6.95 (2H, t, J=8.25), 7.06 (2H, t, J=8.25)

【0131】

### 実施例 23

2 - ( (2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) -N-メチルアミノ) - 3-メチル酪酸 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (チアゾール-2-イル) エチルアミド

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-3-tBuチロシニルチオアミドの合成

Z-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub> 2.08 g (5.62 mmol) のジオキサン 70 ml 溶液に、ローソン試薬 1.36 g (3.37 mmol) を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) に付し、標題化合物 1.66 g (77%) 得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.37 (9H, s)、3.01-3.14 (2H, m)、4.56-4.65 (1H, m)、5.08 (2H, s)、6.58 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6.90 (1H, dd,  $J=7.9, 1.7$  Hz)、7.09 (1H, d,  $J=1.7$  Hz)、7.20-7.40 (5H, m)

(2) N-ベンジルオキシカルボニル-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミンの合成

N-ベンジルオキシカルボニル-3-tBuチロシニルチオアミド 21.49 g (55.67 mmol) のエタノール 300 ml 溶液に、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール 43 ml (278 mmol) を加え、80℃にて2時間攪拌し、さらにプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール 43 ml (278 mmol) を加え、80℃にて4時間攪拌し、さらにプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール 43 ml (278 mmol) を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) に付し、標題化合物 15.32 g (67%) 得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.29 (9H, s)、3.10-3.30 (2H, m)、5.10 (2H, s)、5.20-5.40 (1H, m)、6.51 (1H, d,  $J=8.3$  Hz)、6.74-6.78 (2H, m)、7.22 (1H, d,  $J=3.3$  Hz)、7.20-7.40 (5H, brs)、7.76 (1H, d,  $J=3.3$  Hz)

(3) 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミンの合成

N-ベンジルオキシカルボニル-2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシルフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミン 15.28 g (37.27 mmol) の塩化メチレン 1.1 l 溶液にチオアニソール 8.75 ml (74.54 mmol) を加え、氷冷下1.0M三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 186 ml (186.34 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水を加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンで

抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 9.46 g (90%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.36 (9H, s)、2.82-3.27 (2H, m)、4.51-4.56 (1H, m)、6.57 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.89 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz)、6.99 (1H, d, J=2.0 Hz)、7.49 (1H, d, J=3.3 Hz)、7.76 (1H, d, J=3.3 Hz)

(4) 2-(N-tertブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミン 4.67 g (16.64 mmol)、Boc-N-Me-Val-OH 5.0 g (21.63 mmol)、およびCMPI 5.53 g (21.63 mmol) のTHF 110 ml 溶液に、氷冷下TEA 5.33 ml (38.27 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール:アンモニア水:塩化メチレン=3:0.1:100) に付し、標題化合物 8.10 g (100%) 得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.75-0.97 (6H, m)、1.29 (9H, s)、1.31 (5H, s)、1.41 (4H, s)、2.10-2.35 (1H, m)、2.71 (1.5H, s)、2.73 (1.5H, s)、3.10-3.30 (2H, m)、3.90-4.10 (1H, m)、5.50-5.70 (1H, m)、6.58 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.70-6.90 (2H, m)、7.20 (1H, d, J=3.0 Hz)、7.74-7.76 (1H, m)

(5) 3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

2-(N-tertブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-3-メチル酪

酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド 8.03 g (16.42 mmol) の塩化メチレン 80 ml 溶液に TFA 40 ml を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さに塩化メチレンを加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒

アセトン：ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(A)：2.37 g (37%) および (B)：2.17 g (34%) を得た。

(A)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.65 (3H, d, J=6.9 Hz)、0.82 (3H, d, J=6.9 Hz)、1.33 (9H, s)、1.85-2.00 (1H, m)、2.32 (3H, s)、2.75 (1H, d, J=4.6 Hz)、3.09-3.37 (2H, m)、5.63-5.71 (1H, m)、6.61 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.87-6.92 (2H, m)、7.22 (1H, d, J=3.0 Hz)、7.77 (1H, d, J=3.3 Hz)

(B)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.84 (3H, d, J=6.9 Hz)、0.92 (3H, d, J=6.9 Hz)、1.33 (9H, s)、1.95-2.15 (1H, m)、2.11 (3H, s)、2.68 (1H, d, J=5.0 Hz)、3.12-3.39 (2H, m)、5.60-5.69 (1H, m)、6.59 (1H, d, J=8.2 Hz)、6.87 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz)、6.93 (1H, d, J=2.0 Hz)、7.22 (1H, d, J=3.3 Hz)、7.77 (1H, d, J=3.3 Hz)

(6) 2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) の合成

3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロ

キシフェニル) - 1 - (チアゾール-2-イル) エチルアミド (A) 1.00 g (2.57 mmol)、Boc-Phe (4-F) - OH 947 mg (3.34 mmol)、およびCMPI 853 mg (3.34 mmol) のTHF 17 ml 溶液に、氷冷下TEA 0.82 ml (5.91 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、標題化合物 1.55 g (92%) 得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.76 (2.8H, d, J=6.6 Hz)、0.86 (2H, d, J=6.6 Hz)、0.97 (1.2H, d, J=6.6 Hz)、1.26 (3H, s)、1.29 (6H, s)、1.37 (6H, s)、1.40 (3H, s)、2.15-2.40 (1H, m)、2.70-3.50 (4H, m)、2.78 (3H, s)、4.17 (0.3H, d, J=10.2 Hz)、4.49 (1H, d, J=11.2 Hz)、4.70-4.85 (1H, m)、5.25-5.80 (1H, m)、6.58 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.75-7.30 (6H, m)、7.21 (0.7H, d, J=3.3 Hz)、7.23 (0.3H, d, J=3.3 Hz)、7.74 (0.3H, d, J=3.3 Hz)、7.77 (0.7H, d, J=3.3 Hz)

(7) 2 - ( (2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオニル) - N-メチルアミノ) - 3-メチル酪酸 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (チアゾール-2-イル) エチルアミド (B) の合成

3-メチル-2-メチルアミノ酪酸 2 - (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (チアゾール-2-イル) エチルアミド (B) 1.00 g (2.57 mmol)、Boc-Phe (4-F) - OH 947 mg (3.34 mmol)、およびCMPI 853 mg (3.34 mmol) のTHF 17 ml 溶液に、氷冷下TEA 0.82 ml (5.91 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得

られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 1.54 g (92%) 得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.57 (1H, d, J=6.6 Hz)、0.62 (1H, d, J=6.9 Hz)、0.78 (4H, d, J=6.3 Hz)、1.33 (9H, s)、1.36 (9H, s)、2.10-2.30 (1H, m)、2.60-3.70 (4H, m)、2.82 (1.8H, s)、2.85 (1.2H, s)、3.99 (0.3H, d, J=10.6 Hz)、4.51 (0.7H, d, J=10.9 Hz)、4.70-4.90 (1H, m)、5.20-5.60 (1H, m)、6.59-7.21 (7H, m)、7.20 (1H, d, J=3.3 Hz)、7.71 (1H, d, J=3.3 Hz)

(8) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) の合成

2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) 1.49 g (2.28 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液に TFA 10 ml を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さに塩化メチレンを加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：アンモニア水：塩化メチレン=3：0.1：100）に付し、標題化合物 430 mg を得た。

EI-MS : 554 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.75 (2.3H, d, J=6.9 Hz)、0.80 (0.7H, d, J=6.6 Hz)、0.90-0.92 (0.7H, m)、0.93 (2.3H, d, J=6.6 Hz)、1.24 (7H, s)、1.30 (2H, s)、2.25-2.65 (1H, m)、2.70-3.40 (4H, m)、2.79 (2.4H, s)、2.85 (0.6H, s)、3.50-

3.60 (0.8H, m)、3.75-3.90 (0.2H, m)、3.97 (0.8H, d,  $J=10.9\text{ Hz}$ )、4.51 (0.2H, d,  $J=10.6\text{ Hz}$ )、5.45-5.60 (0.2H, m)、5.65-5.80 (0.8H, m)、6.55-7.20 (7H, m)、7.23 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ )、7.76 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ )

(9) 2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (B) の合成

2-((2-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (B) 1.48g (2.26mmol) の塩化メチレン 20ml 溶液に TFA 10ml を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さに塩化メチレンを加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール:アンモニア水:塩化メチレン=3:0.1:100) に付し、標題化合物 587mg を得た。

EI-MS: 554 ( $M^+$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.72 (1.5H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ )、0.786 (1.5H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ )、0.793 (1.5H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ )、0.88 (1.5H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ )、1.24 (5.4H, s)、1.33 (3.6H, s)、2.15-2.40 (1H, m)、2.40-3.35 (4H, m)、2.75 (1.8H, s)、2.87 (1.2H, s)、3.55-3.85 (1H, m)、3.86 (0.6H, d,  $J=10.9\text{ Hz}$ )、4.56 (0.4H, d,  $J=10.9\text{ Hz}$ )、5.50-5.65 (1H, m)、6.45-7.15 (7H, m)、7.17-7.20 (1H, m)、7.70 (0.4H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ )、7.76 (0.6H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ )

【0132】

## 実施例 24

2-((2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-トリアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

Boc-Phe(4-F)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 400mg (0.651mmol) の塩化メチレン 6.5ml 溶液に室温下、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 0.26ml (1.954mmol) を加えた。30分間攪拌後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さのジオキサン 6.5ml 溶液に室温下、酢酸 2ml、ヒドラジン 1水和物 48μl (0.977mmol) を加えた。40分間攪拌した後、反応液に水を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル)に付し、2-((2-t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル)-N-メチルアミノ)-3-メチル酪酸 2-(3-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 3, 4-トリアゾール-2-イル)エチルアミド 384mg (93%) を得た。

上記化合物 421mg の塩化メチレン 3ml 溶液に氷冷下、TFA 1ml を加えた。室温下、30分間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1)に付し、標題化合物 175mg (49%) を得た。

EI-MS: 538 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.72, 0.87, 0.73-0.80 (6H, d, J=6.3-6.6Hz)、1.22、1.25 (9H, s)、2.24-2.41 (1H, m)、2.50-3.30 (4H, m)、2.78、2.87 (3H, s)、3.47-3.58、3.79-3.88 (1H, m)、4.00、4.39 (1H, brd, J=10.6Hz)、5.29-5.38、5.40-5.50 (1H, m)、6.41-7.11 (7H, m)、7.52,

9.33 (1H, brd,  $J=8.3$  Hz)、8.02, 8.10 (1H, s)  
【0133】

実施例25

2-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド

(1) 2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

Boc-Val-OH 890mg (4.09mmol)、2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミン 1.03g (3.73mmol)、および CMPI 653mg (1.05mmol)のTHF 10ml溶液に、氷冷下、TEA 1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)に付し、標題化合物 1.88g (99%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.79 and 0.89 (6H (35% rotamers), d,  $J=6.93$ )、1.29 and 1.31 (9H, s)、1.42 and 1.44 (9H, s)、1.64 (3H, brd)、2.15 (1H, brd)、3.23 (2H, m)、3.89 (1H, m)、5.0 (1H, brd)、5.4 (0.7H, brd)、5.57 (1H, q,  $J=6.93, 5.92$ )、6.56 (1H, q,  $J=4.62, 4.29$ )、6.8 (3H, brd)、7.21 (1H, m)、7.75 (1H, t,  $J=2.07, 3.3$ )

(2) 2-アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミドの合成

2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミン 1.7gの塩化メチレン 14ml溶液に氷冷下、T

FA 6 ml を加えた。室温下、2 時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール：酢酸エチル＝20：1：2）に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、（A）：700 mg および （B）：650 mg（99%）を得た。

（A）

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.89 (6H, brd)、1.28 (9H, s)、2.15 (1H, m)、4.08-4.16 (3H, m)、5.6 (1H, brd)、6.6 (1H, brd)、6.8 (2H, brd)、7.7 (1H, s)、7.27 (1H, s)。

（B）

NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.72 (6H, d, J=6.27)、1.31 (9H, s)、1.92 (1H, brd)、3.04 (2H, brd)、3.28 (1H, dd, J=5.28, 5.6)、5.55 (1H, m)、6.62 (1H, d, J=7.92)、6.86 (1H, brd)、6.97 (1H, s)、7.28 (1H, s)、7.68 (1H, d, J=2.64)

（3）2-[2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) の合成

2-アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) 600 mg (1.59 mmol) および (1-ホルミル-2-(4-フルオロフェニル)エチル)カルバミド酸 tBuエステル 640 mg (2.39 mmol) の MeOH

10 ml 溶液に氷冷下、NaBH<sub>3</sub>CN 200 mg (3.1 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）に付し、標題化合物 935 mg (

93%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.75 and 0.83 (6H, d, J=6.93, 6.59)、1.36 (9H, s)、1.42 (9H, s)、2.46 (2H, brd)、2.66 (2H, brd)、2.73 (1H, d, J=4.61)、2.81 (1H, d, J=7.26)、3.20 (2H, d, J=6.26)、3.6 (2H, m)、3.8 (1H, brd)、4.7 (1H, brd)、5.6 (1H, q, J=6.93 and 5.94)、6.61 (1H, d, J=7.92)、6.77 (1H, s)、6.85 (1H, d, J=7.92)、6.9-7.21 (8H, m)、7.66 (1H, d, J=2.97)

(4) 2-[2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド(B)の合成

2-アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド(B) 600mg (1.59mmol) および1-ホルミル-2-(4-フルオロフェニル)エチルカルバミド酸 tBuエステル 640mg (2.39mmol) のMeOH 10ml 溶液に氷冷下、NaBH<sub>3</sub>CN 200mg (3.1mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)に付し、標題化合物 950mg (95%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.83 and 0.87 (6H, d, J=6.93, 6.92)、1.34 (9H, s)、1.41 (9H, s)、2.00 (1H, brd)、2.31 (2H, brd)、2.6-2.81 (3H, brd)、2.81 (1H, d, J=7.26)、3.20 (2H, m)、3.6 (2H, m)、3.8 (1H, brd)、4.58 (1H, brd)、4.83 (1H, brd)、5.59 (2H, q, J=6.93)、6.60 (1H, d,

$J=7.92$ )、 $6.81$  (1H, d,  $J=7.91$ )、 $6.88$  (1H, s)、 $6.9-7.21$  (8H, m)、 $7.74$  (1H, d,  $J=2.29$ )

(5) 2-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) の合成

2-[2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (A) 300mgの塩化メチレン 5ml溶液に氷冷下、TFA 1mlを加えた。室温下、1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=15:1) に付し、標題化合物 180mg (71%) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.78 and 0.88 (6H, d,  $J=3.3$ , 5.6)、1.28 (9H, s)、1.90 (1H, brd)、2.6 (1H, m)、2.7-3.0 (3H, brd)、3.1 (2H, m)、3.4 (1H, brd)、5.29 (1H, q,  $J=5.93$ , 8.58)、6.69 (1H, d,  $J=7.92$ )、6.86 (1H, d,  $J=7.59$ )、6.95 (1H, s)、7.2 (4H, m)、7.62 (1H, d,  $J=2.97$ )、7.77 (1H, d,  $J=3.3$ )

(6) 2-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (B) の合成

2-[2-tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]アミノ-3-メチル酪酸 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)エチルアミド (B) 300mgの塩化メチレン 5ml溶液に氷冷下、TFA 1mlを加えた。室温下、1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=15:1) に付し、標題化合物 193mg (76%) を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.61 (6H, q,  $J=6.6, 12.5$  4)、1.3 (9H, s)、1.72 (1H, s)、2.7-3.0 (4H, brd)、3.16 (1H, s)、3.28 (1H, m)、3.5 (1H, brd)、5.37 (1H, m)、6.65 (1H, d,  $J=8.25$ )、6.85 (1H, d,  $J=10.89$ )、7.0 (1H, s)、7.2 (4H, m)、7.68 (1H, d,  $J=2.97$ )、7.81 (1H, d,  $J=3.3$ )

## 【0134】

## 試験例1

## モチリン受容体結合試験

モチリン受容体結合試験は次の方法で行った [Vantrappen et al., Regul. Peptides, 15, 143 (1986)]。屠殺したウサギより十二指腸を摘出し、粘膜を剥離後、50mM Tris溶液中でhomogenizeして蛋白液とした。蛋白液を $^{125}$ Iモチリン25pMと共にインキュベートした後に、蛋白に結合した放射活性を測定した。インキュベート液中に何も添加しなかった際の放射活性と、大過剰のモチリン( $10^{-7}$ M)を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。薬物の活性は特異的結合を50%に減少させる濃度(IC<sub>50</sub>, nM)で表した。結果を表B-1に示す。

## 【0135】

## 試験例2

## ウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用

モチリンによるウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用を次の方法で調べた。屠殺したウサギより摘出した十二指腸標本(5×15mm)を、28℃に加温したKrebs溶液を満たした恒温槽(organ bath 10ml)中に縦走筋方向に懸垂した。混合ガス(95%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>)をKrebs溶液に連続的に通気し、十二指腸標本の収縮は、isotonic transducer (ME-3407, ME Commercial, Tokyo, Japan)を介して等張性(負荷1g)に記録した。収縮の程度はアセチルコリン $10^{-4}$ Mの濃度による収縮を100%として、それに対する割合で示した。薬物の活性は、恒温槽内に添加したモチリンによる濃度依存的収縮に対する影響を、

$pA_2$  値として計算した。結果を表 B-1 に示す。

【0136】

【表 9】

表 B-1

実施例番号	モチリン受容体結合試験 $IC_{50}$ (nM)	収縮抑制試験 $pA_2$
1	0.89	8.8
2	0.71	8.7
3	1.5	8.7
4	1.6	8.3
8	0.35	9.5
9	1.0	9.0
12	0.52	9.3
14	0.70	9.3
15	0.82	8.5
16	0.41	9.4
17	0.70	9.1
19	2.2	8.7
21	0.27	9.8
22	0.52	8.3
23	0.67	9.3
24	0.94	9.1

【0137】

【発明の効果】

本発明の化合物は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を有し、過敏性腸症候群治療薬等の医薬として有用である。

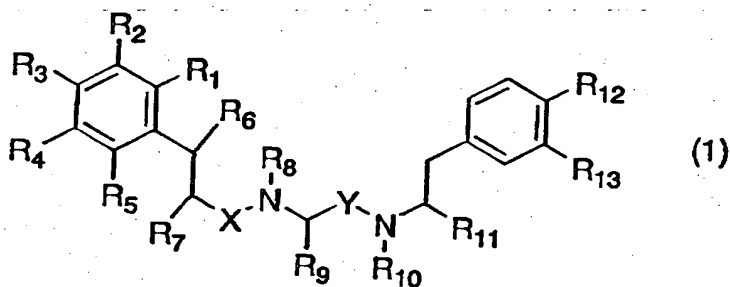
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用なハロゲン置換ベンゼン誘導体を提供すること。

【解決手段】 一般式 (1)

【化 1】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子などを表し、少なくとも一つはハロゲン原子である。 $R_6$ はアルキル基など、 $R_7$ はアミノ基など、 $R_8$ はメチル基など、 $R_9$ はアルキル基など、 $R_{10}$ はメチル基など、 $R_{11}$ はアルキル基など、 $R_{12}$ は水酸基などを表す。 $R_{13}$ は、アルキル基など、 $X$ はカルボニル基など、 $Y$ は、カルボニル基などを表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【効果】 上記一般式 (1) で示される化合物は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を有し、医薬として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第283163号
受付番号	59900970968
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成11年10月 8日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000003311
【住所又は居所】	東京都北区浮間5丁目5番1号
【氏名又は名称】	中外製薬株式会社

【代理人】

申請人	
【識別番号】	100089705
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	社本 一夫

【選任した代理人】

【識別番号】	100071124
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	今井 庄亮

【選任した代理人】

【識別番号】	100076691
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	増井 忠武

【選任した代理人】

【識別番号】	100075236
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	栗田 忠彦

【選任した代理人】

【識別番号】	100075270
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所

次頁有

特平 11-283163

認定・付加情報（続き）

【氏名又は名称】	小林 泰
【選任した代理人】	
【識別番号】	100096013
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町 ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	富田 博行

---

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003311]

1. 変更年月日 1990年 9月 5日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都北区浮間5丁目5番1号  
氏 名 中外製薬株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**